POTENCIAL ANTITUMORAL E INMUNOMODULADOR DE PRODUCTOS NATURALES EN CÁNCER ORAL

GEOVANNY OLIVARES NIÑO

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA BOGOTÁ DC.-

NOVIEMBRE 2018

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Odontología Pregrado
Título:	Potencial antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral
Grupo de investigación	Unidad de Investigación Básica Oral-UIBO
Línea de investigación:	Biología Molecular y Cáncer Oral
Institución participante:	Facultad de Odontología - Universidad El Bosque
Tipo de investigación:	Pregrado
Estudiantes/ residentes:	Geovanny Olivares Niño
Asesor metodológico:	Dr. David Díaz Báez
Asesor temático:	Dr. Andrés Cardona Dra. Sandra Perdomo

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

HERNANDO MATIZ CAMACHO	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LÓPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL G.	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO FALLA	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
LUIS ARTURO RODRÍGUEZ	Secretario General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA ESCOBAR	Directora Área Bioclinica
MARIA CLARA GONZÁLEZ	Director Área comunitaria
FRANCISCO PEREIRA	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología

GUÍA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

1. Introducción **1**

2. Marco teórico **3**

3. Objetivos **13**

4. Metodología del proyecto **14**

4.1. Tipo de estudio 14

4.2. Muestra 14

4.3. Criterios de selección de artículos **14**

5. Materiales y métodos **15**

5.1 Palabras claves 15

5.2 Bases de datos 17

5.3 Estrategia de búsqueda 17

5.4 Extracción de datos 31

5.5 Flujograma síntesis de datos **32**

6. Resultados **33**

6.1 Resultados de la búsqueda **33**

6.2 Resultados de la búsqueda y descripción de los estudios incluidos **33**

6.3 Estudios incluidos **34**

6.4 Articulo original **40**

7. Conclusión. **60**

8. Expresiones de gratitud **61**

9. Propiedad Intelectual **62**

10. Referencias Bibliográficas **65**

RESUMEN

POTENCIAL ANTITUMORAL E INMUNOMODULADOR DE PRODUCTOS NATURALES EN CÁNCER ORAL

Antecedentes: El cáncer oral (CO) es una de las neoplasias más frecuentes de la región de cabeza siendo el 90 % de estos carcinomas de células escamosas (OSCC, siglas en inglés). Los principales factores de riesgo para el CO son el tabaquismo, el consumo de alcohol y la infección por VPH que ha aumentado de manera significativa. Para el tratamiento de este tipo de cáncer se ha utilizado convencionalmente la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, sin embargo, estos tratamientos tienen fuertes efectos secundarios. Por tanto, es necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento que los disminuyan o eliminen. En este contexto los productos naturales son un futuro prometedor como agentes terapéuticos contra el CO debido a sus propiedades antitumorales. **Objetivo:** Documentar el efecto antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral. **Materiales y métodos**: A partir de la estrategia PICO, se realizó una búsqueda con términos MESH, combinados con los operadores booleanos en bases de datos con restricción de idioma inglés, identificando así los estudios para esta revisión narrativa.
Resultados: fueron incluidos 43 artículos de tipo descriptivo, experimentales, no experimentales, analíticos, observacionales, que estudiaron el efecto antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral, productos que producen arresto del ciclo celular y lisis en OSCC. **Conclusiones:** Existen diferentes extractos y/o compuestos con potencial anti-tumorales, dentro de los cabe destacar extractos y/o compuestos de la uva (*Vitis vinifera).* Los principales mecanismos anti-tumorales de los extractos naturales son inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación, migración e invasión de líneas celulares de carcinomas orales. Sin embargo, poco se sabe sobre el potencial inmunomodulador de los productos naturales en CO. Por lo tanto, se hace necesario tener más información al respecto.

Palabras claves: Productos naturales, extractos naturales, compuestos, neoplasias de la boca, cáncer oral

ABSTRACT

IMMUNE-MODULATOR AND ANTI-TUMOUR POTENTIAL OF NATURAL PRODUCTS ON ORAL CANCER

Background: Oral cancer (OC) is one of the most frequent head neoplasias with 90% of these being squamous carcinogen cells (OSCC) and the principal risk factors are smoking, alcohol and HPV which has significantly increased. Surgery, radiotherapy and chemotherapy have been used as conventional treatment options; however, they have serious side-effects making it necessary to find new treatment alternatives, such as natural products, which have a promising future as therapeutic agents due to their anti-tumour properties. **Objective:** to document the anti-tumour and immune-modulator effect of natural products on oral cancer. **Materials and methods:** A MESH term search was carried out based on the PICO strategy combined with database Boolean operators restricted to English, thus identifying the studies for this narrative review. **Results:** the total of articles selected were 43, being descriptive, experimental, non-experimental, analytical and observational in which the anti-tumour and immune-modulator effects of natural products were studied, which arrest the cellular and lysis cycle of OSCC. **Conclusions:** There are different extracts and compounds which are potentially anti-tumour such as the grape (Vitis vinifera). The main mechanisms of such extracts are apoptosis induction, inhibition of proliferation, migration and invasion of oral carcinogen cells. However, little is known regarding the immune-modulator potential of such products so further information is required.

Key words: Natural products, natural extracts, compounds, oral neoplasia, oral cancer.

1. Introducción

El cáncer oral (CO) es una de las neoplasias más frecuentes de la región de cabeza y cuello, sus localizaciones, labio, lengua, piso de boca, paladar, encía, mucosa alveolar, mucosa bucal y orofaringe representan del 2 % al 4% de todos los tumores malignos del cuerpo (1, 2) de los cuales aproximadamente el 90% son carcinomas de células escamosas orales (OSCC, por sus siglas en inglés) (3) y el otro 10% está conformado por melanomas, carcinomas basales, sarcomas, linfomas, tumores de glándulas salivales, tumores odontogénicos y lesiones metastásicas (4). La mucosa oral puede verse afectada ya sea por un proceso localizado o por una enfermedad sistémica y los pacientes pueden ser asintomáticos con lesiones orales ocultas que se detectan en un examen de rutina o sintomáticos que pueden presentan dolor inespecífico, aflojamiento dental, sangrado, disartria, disfagia, odinofagia, otalgia entre otros síntomas (5). Dentro de las principales características precancerosas se encuentran las leucoplasias (lesiones blancas), eritroplasias (lesiones rojas), leuco-eritroplasias (combinación de lesiones blancas y rojas) y fibrosis submucosa oral (deposición de colágeno en tejido conectivo) (6).

El CO tiene la tasa más alta de mortalidad a nivel mundial dentro de los tumores de cabeza y cuello, con una prevalencia de 66% en Asia, 18,4% en Europa, 6,1% en África, 5,1% en América Latina y el Caribe y 3.1% en América del Norte (7). Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de CO, el más importante es el tabaquismo, seguido del consumo de alcohol asociado al tabaquismo y en los últimos años la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) se ha catalogado como el tercer factor de riesgo más importante para el desarrollo de CO, específicamente para OSCC (8)(9).

Los tratamientos convencionales para el CO como la quimioterapia, radioterapia y cirugía tienen como propósito la desaparición de células tumorales independientemente de la modalidad, el resultado es conseguir la muerte o el daño irreparable de la célula tumoral (10). Sin embargo, estos tratamientos generan diferentes efectos secundarios como xerostomía, trastornos tiroideos, trastornos dentales, trastornos oculares, trastornos auditivos, osteonecrosis de maxilares, hipocelularidad, hipoxia tisular local entre otros (11-14). Además de esto, los pacientes tienen percepciones negativas en cuanto a los efectos secundarios de los tratamientos convencionales, ya sean físicos o no físicos ya que, en la

quimioterapia, por ejemplo, los pacientes suelen evidenciar durante el tratamiento algunos síntomas como vómito, náuseas, pérdida del cabello, cansancio por duración del tratamiento, indisposición o falta de adherencia al mismo (15). Para el tratamiento del CO, es importante evaluar factores psicológicos, ya que se ha demostrado que alrededor del 40% de los pacientes sufren de depresión desde que desde que conocen el diagnóstico y esto se ha atribuido a la afección en la calidad de vida y la pérdida de funciones. Por tanto, la predisposición de los pacientes previo al tratamiento evita que su adherencia al tratamiento sea la correcta y estos síntomas depresivos en pacientes con CO, se pueden ver reflejados en la rehabilitación posterior al tratamiento y en la supervivencia (16). Con la creación de nuevos fármacos y combinaciones de tratamientos convencionales se ha implementado de igual manera los tratamientos con bajos efectos secundarios, esto con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la afección de diferentes factores ya sean fisicos o psicologicos, han hecho que se cree la necesidad de buscar nuevas estrategias que ayuden a reducir los efectos secundarios de los tratamientos convencionales.

Los extractos naturales (EN) durante mucho tiempo se han utilizado para el tratamiento de enfermedades como hipertensión, diabetes, cáncer, entre otras. Se ha demostrado que estos EN, contienen componentes bioactivos que aportan beneficios a la salud y específicamente al tratamiento contra el cáncer. Los EN de plantas, frutas y vegetales son utilizados para el tratamiento del cáncer o concomitante con tratamientos convencionales. Algunos de estos extractos con sus componentes son: *La curcumina*, la cual es el principal componente de la *Curcuma longa* que ha sido utilizada para el tratamiento de cáncer de mama, colon y metástasis pulmonares, la *crocetina* componente etanólico del azafrán, la cual es utilizada en tratamientos para el cancer de piel, páncreas y colorrectal, el *resveratrol* un fenol que se encuentra en las *uvas y maní*, utilizado para el tratamiento de cáncer de piel (17).

El desarrollo inadecuado o interrumpido del sistema inmune conlleva a un mayor desarrollo de las células tumorales afectando el papel de las moléculas efectoras de huésped, un estudio en ratones mostró que el el grupo inmunosuprimido desarrollo más carcinógenos inducidos y cánceres espontáneos que el grupo control. El papel de las moléculas efectoras del huesped como IFN-g, perforina, Fas / FasL y TRAIL; moléculas de reconocimiento tales como NKG2D; son insigne e indispensables. Se necesitan interferones de tipo I (IFN-a / b) como los de tipo

II (IFN-g) para el adecuado desarrollo de la respuesta inmune antitumoral, el IFN-g actúa sobre células tumorales como hematopoyéticas y el IFN-a / b sobre las células del huésped. Estudios actuales muestran que los INF tipo I son son necesarios para que se dé inicio a la respuesta antitumoral temprana y actuar sobre actuar sobre CD8a + / CD103 + DC y mejorar la presencaion cruzada de antigenos tumorales a celulas CD8. INF tipo I, sensibilidad en granulocitos, macrofagos y celulas NK, estos de los cuales ninguno necesita INF tipo I para para el rechazo del tumor (18).

A pesar de los reportes que hay en la actualidad acerca del uso de EN y su activacion de respuesta inmune para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, es poca la evidencia orientada a evaluar el potencial antitumoral e inmunomodulador de EN en CO, lo cual hace que la información acerca del uso de los EN como tratamiento para el cáncer oral sea limitada. Teniendo en cuenta este antecedente nos interrogamos *¿cual es el potencial antitumoral e inmunomodulador de los EN en cáncer oral?* Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue documentar el efecto antitumoral e inmunomodulador de los productos naturales en cáncer oral.

2. Marco Teórico

2.1 Cáncer y su epidemiología

El cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo. Para el año 2012 a nivel mundial se produjeron 14.1 millones de nuevos casos de cáncer y alrededor de 8.2 millones de muerte por cáncer. En los hombres, el cáncer de pulmón es el más diagnosticado y la principal causa de muerte, mientras que, en las mujeres, el cáncer de mama es el más diagnosticado e igualmente la principal causa de muerte por cáncer. (19) Para este mismo año se produjeron 300.400 nuevos casos de cáncer en cavidad oral y alrededor de 145.400 muertes por este tipo de cáncer. La tasa más alta se encontró en Asia Central, Europa Central y Oriental, mientras que la más baja fue en África Occidental y Asia Oriental. Los factores de riesgo que se encontraron fue el tabaquismo, alcoholismo, consumo de tabaco sin humo e infección por VPH. Las tasas de incidencia de cáncer disminuyeron significativamente tanto en hombres como mujeres en Asia, América del Norte y Australia y entre los hombres en el sur y oeste de Europa. Sin embargo, la incidencia de cáncer asociada a infección por VPH ha aumentado de forma significativa y esto se debe a los cambios en el comportamiento sexual oral. (20) Para el año 2018 el número estimado de muertes por todos los tipos de cáncer a nivel mundial es de 18 078 957 (21).

El cáncer de cabeza y cuello abarca diferentes tipos de cáncer que representan una variedad de neoplasias ubicadas en diferentes estructuras anatómicas como la cavidad oral, la orofaringe, la laringe etc. Los tumores malignos más predominantes son los carcinomas de células escamosas. A nivel mundial para el año 2012 se estimó que el cancer en labios, cavidad oral y faringe era responsable de 529,500 casos de incidencia y 292,300 muertes, lo que representa aproximadamente 3.8% de todos los casos de cáncer y 3.6% de las muertes por cáncer (22). Para el año 2015 esta enfermedad representó un problema de salud pública con un estimado de 550.000 casos nuevos y 300.000 muertes por año, con 45.780 casos nuevos y 8650 muertes en Estados Unidos.

Los carcinomas escamocelulares se encuentran principalmente en las personas de la tercera edad alrededor de la sexta y séptima década de vida sobre todo las personas quienes tuvieron

un abuso de tabaco y alcohol durante su vida. Sin embargo, en los últimos 30 años, se ha observado un aumento en la prevalencia de carcinoma escamo celular en paciente de 40-45 años (23).

Este tipo de cáncer se origina en el epitelio de la mucosa del tracto aerodigestivo superior. Representan la sexta causa de cáncer a nivel mundial. En el Reino Unido, la incidencia del cáncer de cabeza y cuello ha aumentado en la última década a una carga estimada de 11,400 nuevos casos. Ese aumento se empezó a evidenciar desde los años 90 aumentando anualmente casi al doble. Sin embargo, también se ha evidenciado una disminución del 20% de la incidencia del cáncer en laringe. El estilo de vida de una persona desempeña un papel fundamental en la etiología del cáncer de cabeza y cuello. El consumo de tabaco y alcohol se ha convertido en un hábito nocivo para la salud y por la combinación de ellos. Alrededor de un 75% del cáncer de cabeza y cuello corresponden a estos factores de riesgo. Además, la infección por el virus del Papiloma Humano, en especial HPV-16, se ha convertido en uno de los factores de riesgo más importantes en la actualidad en especial en los jóvenes (24)

A nivel de cabeza y cuello, el cáncer de laringe es una enfermedad poco común, con una incidencia de 3.1 en 100.000. Las neoplasias de las glándulas salivales mayores y menores tienen una incidencia de 1.3 en 100.000. La mayoría de estas neoplasias se presentan en la glándula parótida. Las glándulas poseen unidades complejas compuestas por diferentes tipos de células por lo tanto se pueden generar diversos tumores malignos con comportamientos biológicos y pronósticos muy variados. Las neoplasias salivales principales diagnosticadas con mayor frecuencia fueron carcinoma mucoepidermoide, seguido de carcinoma de células escamosas, carcinoma de células acínicas , carcinoma adenoide quístico y adenocarcinoma no especificado. Los hombres tienen un 50% más de probabilidades de desarrollar una enfermedad maligna de las glándulas salivales. Este tipo de cáncer está relacionado a la exposición a radiación ionizante, radiografías dentales, radiografía de haz externo o el tratamiento con yodo, además de la exposición al asbesto y otros materiales cancerígenos a los que el hombre puede estar expuesto (24).

Otra de las estructuras anatómicas donde se pueden presentar neoplasias malignas es en la cavidad nasal y senos paranasales. Estos tumores representan menos del 1% de todos los tumores malignos y menos del 5% de los tumores de cabeza y cuello, con una incidencia de

0,556 por 100.000. Estas neoplasias ocurren con frecuencia en la cavidad nasal, seguida por los senos maxilares, etmoidales, esfenoidales y frontales. Ocurren dos veces más comúnmente en hombres que en mujeres. Estas neoplasias se derivan del revestimiento epitelial y son el carcinoma escamo celular en un 51,6%, adenocarcinoma en un 12,6% entre otros. El cáncer nasosinusal se presenta en etapas avanzadas por lo tanto tiene un mal pronóstico. Estas neoplasias se asocian en su mayoría a la madera, formaldehído, asbesto, polvo textil, industrias del metal como aluminio, cobre y níquel, exposición al polvo de cuero y aceites minerales (25).

2.2 Características biológicas del cáncer:

La carcinogénesis celular es un proceso que consiste en la acumulacion gradual y progresiva de alteraciones genéticas conformadas por oncogenes y genes supresores de tumores. Existe una inestabilidad genética y la presencia de genes reguladores del ciclo celular disfuncional, lo que conlleva o acelera la progresión de las células cancerígenas desde su transformación, invasión y finalmente metástasis. Los procesos genéticos que aceleran la progresión del tumor logran un desequilibrio entre inductores e inhibidores de la diferenciación, el ciclo celular y la apoptosis. Inicialmente, en la tumorogénesis, está implicada una única célula, o mejor llamado, un proceso monoclonal, el cual será activado por oncogenes y habrá una pérdida funcional de genes supresores de tumor (26)

2.3 Patogénesis del carcinoma escamocelular

Existe una expresión incrementada de factores de crecimiento lo cual ocasiona una proliferación descontrolada. Al momento de hacer metástasis, las células cancerígenas provocan cambios mutacionales, alterando la membrana estructural, el citoesqueleto y secreción de diferentes proteasas. Las diferentes causas para que se de la transformación de una celula a celula cancerosa son: la diferenciación morfológica, en la cual hay un aumento de la relación núcleo a citoplasma y heterocromatica a proporción de eucromatina, esto se debe a la alteración del citoesqueleto y estructuras de membrana (24)

La patogénesis del carcinoma escamocelular se desarrolla durante años en la cavidad oral en distintos tejidos (27). , en este proceso las células epiteliales se ven afectadas por diversas alteraciones genéticas.(28) estas son transformaciones clave en, TP53, NOTCH(asociado a

translocación) EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) CDKN2A (inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2a) STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), ciclina D1, Rb (retinoblastoma)(29). Es probable que este proceso inicie con la transformación de un número limitado de queranocitos normales dando lugar a cambios citogenéticos y epigenéticos que modifican el ciclo celular, los mecanismos de reparación del ADN, la diferenciación celular y apoptosis, esta puede ser causada por mutación aleatoria ya sea causada por factores biológicos, carcinógenos o errores en el ADN produciendo un queranocito inestable en un ambiente precancerígeno conduciendo a cambios neoplásicos malignos que puede ser heredada a sus clones (30). seguidamente estos cambios estos cambios y las presiones de selección en el microambiente de la mucosa oral podrían actuar en la población clonal heterogénea teniendo como resultado mejoras en adaptabilidad, supervivencia y proliferación comparadas con las células normales. (30) (31). para que esta tumorigenesis se dé es necesario, un potencial replicativo ilimitado, capacidad de evadir apoptosis, aumento de angiogénesis, autosuficiencia en las señales de crecimiento, disminución de sensibilidad en las señales de crecimiento, invasión y metástasis (32.). La evidencia revela que los signos biofísicos y bioquímicos de tumores en la matriz extracelular inciden en las características del cáncer siendo indispensables para su malignidad. (33) (34)

2.4 Factores de riesgo para cáncer oral

Durante los últimos años los factores de riesgo para el CO han aumentado de manera significativa. Por ejemplo, el consumo de tabaco es considerado como un factor de riesgo importante para que se de algún tipo de cáncer en cavidad oral. A pesar de que ha habido reportes de la disminución del consumo de tabaco en algunos países desarrollados, en otros países con bajos y medianos ingresos ha aumentado y corresponden al 80% de todos los fumadores a nivel mundial. Este factor de riesgo es dependiente de la dosis y se correlaciona con el consumo diario (35).

El tabaquismo se asocia con una peor supervivencia en el momento del diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, el HR fue de 1.8 (IC 95% = 0.9, 3.4; p-trend 0.008) (24). Los fumadores

tienen 3 veces más riesgo de desarrollar CO comparado con las personas no fumadoras, (RR = 3.43; IC 95%: 2.37–4.94 (36). En personas que dejaron de fumar hace 4 años el riesgo de CCYC es menor en un 35% que las personas que siguen fumando, [OR 0,70, intervalo de confianza (IC) 0,61 a 0,81 en comparación con el tabaquismo actual], no siendo mayor en personas sin antecedente de fumar durante más de 20 años comparado con personas que nunca han fumado (OR 0.23, IC 0.18–0.31) llegando al nivel de nunca fumadores (37). Biológicamente se puede determinar que el tabaquismo, además de corresponder a un factor de riesgo para cáncer, también influye en los efectos sobre la respuesta a un tratamiento. Se ha evidenciado que los fumadores tienen un mayor riesgo de tener eventos adversos relacionados con el tratamiento y peores resultados ante un tratamiento con radioterapia, esto comparándolo con personas que no fuman. Ante esto, se ha demostrado que el tabaco desencadena una mutación p53, la cual promueve la resistencia a la apoptosis al utilizar la radioterapia como tratamiento (24).

El alcohol, puede actuar como un factor sistémico o como factor local: provocando efectos mutagénicos, genotoxicidad, causando hiposalivación, afectando la capacidad del hígado para tratar compuestos tóxicos o con potencial carcinogénico. el uso constante a se ha visto asociado con deterioro de la inmunidad innata y adquirida, provocando mayor susceptibilidad a neoplasias; también tiene efecto aumentando la permeabilidad de las mucosas, disolviendo componentes lipídicos del epitelio causando atrofia epitelial y finalmente interviniendo en la síntesis y reparación del ADN.(38)La supervivencia de un paciente con CO que consume alcohol frecuentemente es de 71.3% a dos años, de 52.5 % a cinco años y de 29.3% a ocho años con respecto a la de un paciente con CO sin historia de consumo de 72.1% a dos años, 57.6% a cinco años y 43.5% a ocho años, *pvalue* 0.4431 (39).

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) es uno de los factores de riesgo que se ha venido evidenciando en los últimos estudios epidemiológicos y se relaciona con la aparición de carcinomas en la orofaringe particularmente en las amígdalas palatinas y linguales. En específico, el genotipo HPV-16 representa la mayoría de carcinoma escamocelular positivo para VPH. La prevalencia es más alta en América del Norte, seguido por Asia, Oceanía y Europa y más baja en América del sur y central. (35)

La cavidad oral se ve afectada drásticamente en su fisiología cuando se forma alguna neoplasia maligna. Cuando la fisiología de la cavidad oral se ve alterada se asocia con el desarrollo de trastornos potencialmente malignos tales como aparición de liquen plano, leucoplasia, eritroplasia, fibrosis en la submucosa, lesiones palatinas y queratosis actínica. Con estas alteraciones se formarán variantes clínicas como úlceras profundas, erosiones, ampollas. El mayor riesgo que presentan estas alteraciones es que en su mayoría son asintomáticas y el paciente que las padece no tiene conocimiento de las condiciones. (26)

El carcinoma de células escamosas representa el 90% de todos los tipos de cáncer en cavidad oral, este carcinoma logra diseminarse en las partes más profundas de la cavidad oral. La distribución del cáncer oral es de aproximadamente 32% en mucosa bucal, 22% en lengua, 11% en labio inferior, 11% en paladar, 8% en la región vestibular, 5% en el alveolo, 5% en el piso de boca y 3% en la encía. El carcinoma de células escamosas en cavidad oral se presenta inicialmente como una leucoplasia o eritroplasia o en ocasiones de forma combinada. Cuando se observa este tipo de lesiones se determinan como lesiones premalignas. En ocasiones las leucoplasias es necesario realizar una biopsia, ya que hasta las lesiones más pequeñas tienen un alto potencial de malignización (35).

2.5 Tratamientos convencionales para el cáncer oral

El tratamiento convencional del cáncer de cabeza y cuello corresponde al uso de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, y estos tratamientos se usan según el estadio del tumor y el sitio primario. Cuando la enfermedad está limitada y se encuentra en un estadio primario, esta es la fase de presentación de aproximadamente un 40% de los pacientes, y se trata con cirugía o radioterapia. Mientras que a los pacientes con una enfermedad localmente avanzada el tratamiento corresponde a una combinación entre quimioterapia y radioterapia. Cuando el cáncer presenta metástasis, se trata con quimioterapia combinada siempre y cuando el paciente esté en un estado funcional bueno y se usa la quimioterapia con agente único para los pacientes con un estado funcional deficiente. Cuando ocurre una recidiva local o regional, el tratamiento va desde la cirugía hasta la radioterapia o combinación con quimioterapia (40).

El tratamiento primario del cáncer oral se determina dependiendo la etapa en la que se encuentre la enfermedad y el tratamiento quirúrgico sigue siendo el pilar del tratamiento multimodal. Para realizar un tratamiento quirúrgico adecuado se debe hacer un estudio estricto donde se evalúan los hallazgos del examen físico, imágenes como tomografía, resonancia magnética, ecografía y tomografía por emisión de positrones. Es necesario realizar una evaluación del tracto digestivo superior, ya que aproximadamente en el 7% de los pacientes con cáncer oral, tienen una segunda lesión primaria concomitante a esa área. Con el manejo quirúrgico se busca eliminar adecuadamente el tejido tumoral, ya que, si no se elimina bien, puede haber recurrencia local y regional y puede existir una disminución de la tasa de supervivencia a largo plazo. En la mayoría de los casos la resección es de un margen de 1 cm, lo cual es realizado en compañía del uso de solución de yodo, el cual detecta y delinea el epitelio displásico que acompaña a la lesión de cáncer. Sin embargo, el uso de la cirugía afecta las funciones del paciente y su estética, actualmente se hace uso de colgajos libres microvascularizado, el cual ayuda a recuperar la función y la estética. (41)

La radioterapia es uno de los tratamientos más usados en los pacientes con cáncer oral, ya sea de forma unimodal o multimodal. Sin embargo, este tratamiento tiene una serie de efectos secundarios que afectan al paciente. Uno de estos, es la toxicidad aguda que padecen posterior a la radioterapia. Por otra parte, el sistema inmune es afectado ante la presencia de una lesión maligna y por diversos mecanismos, sin embargo, se ha demostrado que la radioterapia empeora esos efectos secundarios, lo que provoca una peor tasa de supervivencia, además los linfocitos T y B se reducen a la mitad, ya que son células sensibles a la radiación y cuando se irradia áreas ricas en linfocitos, las alteraciones inmunes son significativas. Además del uso de la radioterapia, hoy en día se usa la combinación con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, se ha demostrado que da una mejora significativa a la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la tasa de supervivencia global en la enfermedad avanzada es de 60%. (42)

El tratamiento para un tumor localmente avanzado es la radioterapia, la cual se puede emplear como complemento de la cirugía o como combinación con la quimioterapia. Sin embargo, con este tratamiento existe un riesgo de toxicidad a largo plazo, el cual afecta a las glándulas salivales, los músculos constrictores faríngeos y la glándula tiroides, lo cual

conlleva a unos efectos secundarios como la xerostomía, disfagia, aspiración crónica e hipotiroidismo. Se han realizados avances en la radioterapia de intensidad modulada, la cual restringe dosis que lo afectan las glándulas salivales tratadas, lo cual mejora la calidad de vida del paciente evitando o reduciendo la aparición de la xerostomía. Sin embargo, para los músculos faríngeos no ha funcionado y los diferentes riesgos todavía están presentes. (43)

2.6 Tratamientos alternativos con extractos naturales

En la actualidad, se han realizado estudios en medicina natural para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, el uso de plantas chinas. Esta alternativa se ha usado como complemento a las opciones terapéuticas actuales y disminuir los efectos secundarios causados por los tratamientos convencionales. Estas plantas poseen compuestos que pueden iniciar el proceso llamado autofagia en células tumorales. Éste es un proceso homeostático y corresponde a una de las primeras respuestas ante los compuestos farmacológicamente activos, los cuales conducen a perturbaciones ultraestructurales, cambios en la composición de la membrana, afecta la integridad del citoesqueleto, altera el retículo endoplasmático, las mitocondrias y los núcleos. Esto provoca la muerte celular, independiente de la apoptosis. Entre estas plantas medicinales, la curcumina es una de ellas. Esta planta tiene propiedades antioxidantes, antimicrobianas, inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antitumorales, además regula la proteínas relacionadas con la metástasis interviniendo en la progresión del cáncer.(44)

Uno de los compuestos más estudiados en la actualidad son los polifenoles. Estos compuestos, están presentes en alimentos y bebidas de origen vegetal tales como frutas, vegetales, cereales, hierbas, legumbres, nueces, aceitunas, chocolate, té, café y vino. Tienen diferentes funciones, una de ellas, es servir como antioxidante para la dieta humana. Los polifenoles presentan una gran variedad de efectos beneficiosos para la salud humana, desde actividades antimicrobianas, antiinflamatorias, antivirales hasta actividades antitumorales e inmunomoduladoras. (45) La curcumina es un compuesto polifenólico que es derivado de la raíz de Cúrcuma longa y ha sido utilizada para fines médicos. Las propiedades médicas que posee este compuesto se han demostrado en animales y se han realizado estudios de biología

molecular para demostrar sus características. Las propiedades que posee la curcumina son antiinflamatorias, causando una supresión de la ciclooxigenasa-2 y de las citocinas; previene la metástasis tumoral al bloquear metaloproteinasas de la matriz; además regula las proteínas Bcl-2 y caspasas para inducir a las células cancerosas a una apoptosis (46).

Otra de los componentes naturales que está presente en plantas y alimentos, del cual se ha estudiado en los últimos años para el tratamiento del cáncer, es el resveratrol. Es un polifenólico, al cual se le han atribuido propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anti ateroscleróticas y antitumorales. Además, posee efectos biológicos en las células tumorales, como antiproliferación, la inhibición de la angiogénesis y las actividades anti metastásicas, así como la inhibición de la tumorogénesis. Además, se ha demostrado que el resveratrol induce la autofagia y por ende la muerte celular en células de cáncer (47).

A pesar de todos los beneficios que poseen estas plantas y componentes naturales por sí solas, se han hallado deficiencias al momento de actuar ante células tumorales. La curcumina tiene poca absorción, biodistribución, metabolismo y biodisponibilidad, lo cual altera los efectos in vivo del compuesto. Además, el resveratrol tiene una actividad biológica parcial, debido a que su absorción es deficiente. Ambos componentes, se ha demostrado que inhiben el crecimiento de células involucradas en tumores de cabeza y cuello. Pero si actúan por sí solas, se afectará la dosis efectiva administrada a las células cancerosas. Por lo tanto, se realizaron diferentes estudios para comprobar el efecto que tiene al usar dos componentes con propiedades antitumorales, en los cuales se demostró, que la combinación de curcumina y resveratrol son capaces de inhibir el crecimiento de células cancerosas tanto in vivo como in vitro (48).

El estudio de los polifenoles de diferentes extractos naturales como tratamiento del cáncer ha sido un punto de interés debido a su potencial antitumoral. Estos están presentes en alimentos y bebidas de origen vegetal y se ha encontrado que tienen propiedades antioxidantes. *Caesalpinia spinosa* es un extracto rico en glutamina el cual actúa como agente antitumoral. El extracto contiene altas proporciones de compuestos con ácido gálico y muestra una actividad antioxidante, citotóxica contra las células tumorales (49).

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que el tratamiento con polifenoles combinados es más efectivo para inhibir el crecimiento del cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado que la asociación entre el pterostilbeno y la quercetina mostraban una actividad sinérgica para inhibir la metástasis en diferentes fases del cáncer. Existen múltiples factores que son importantes en el uso de los polifenoles, como el hecho de modular diferentes vías de transducción de señales las cuales están implicadas en carcinogénesis. La combinación de polifenoles con terapias convencionales también puede ayudar a superar la resistencia a los medicamentos y reducir sus efectos secundarios (50).

2.7 Efecto Inmunomodulador

El papel que desempeñan los productos naturales, en el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos, es muy importante, ya que se ha demostrado que la dieta rica en frutas y verduras reduce el riesgo de varios tipos de cáncer. El melón amargo se cultiva en Asia, África y América del Sur y es usado ampliamente para el tratamiento de diabetes. Sin embargo, también se ha encontrado que ayuda a inhibir la proliferación de células en el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, a través de la modulación en señalización de la proteína c-Met. En el estudio se evidenció una reducción en el crecimiento tumoral y no hubo signos de toxicidad. Se observó además que los linfocitos T infiltrantes se incrementaron después del tratamiento con el Melón amargo. La población de linfocitos CD3 aumentó significativamente en los tumores (51).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Documentar el efecto antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral.

3.2 Objetivos específicos

- Documentar el efecto antitumoral compuestos y/o extractos de productos naturales en cáncer oral por medio de una revisión narrativa.
- Documentar el efecto inmunomodulador compuestos y/o extractos de productos naturales en cáncer oral por medio de una revisión narrativa.

4. Metodología del proyecto

4.1 *Tipo de estudio*

Revisión Narrativa

4.2 *Muestra*

Estudios publicados que evalúen" efecto antitumoral o efecto inmunomodulador, apoptosis celular, lisis celular, arresto del ciclo celular de los extractos de productos naturales para cáncer oral, encontrados en búsquedas de las bases de datos MEDLINE hasta el 6 de abril de 2018.

4.3 *Criterios de selección de artículos*

En esta revisión se incluyeron todos los artículos que cumplieran con los siguientes criterios: cáncer oral, efecto antitumoral, efecto inmunomodulador, extractos naturales, productos naturales.

5. Materiales y métodos

Una vez elegido el tema de revisión, se estructuró el formato PICO teniendo en cuenta los siguientes criterios. (Tabla 1)

Tabla 1. *Formato PICO*

P= PROBLEMA	Cáncer oral
I= INTERVENCIÓN	Productos naturales ()
C= COMPARACIÓN	Tratamiento convencional ()
O= RESULTADO	Potencial antitumoral, potencial inmunomodulador.

Posteriormente, se estableció la pregunta de investigación que responde al tema propuesto inicialmente: ¿Cuál es el potencial antitumoral e inmunomodulador que tienen los productos de naturales en cáncer oral?

5.1 Palabras claves:

Se establecieron temas y términos alternativos a partir de la pregunta PICO para iniciar la búsqueda de la información. Estos temas fueron: Biological Products, Products, Biologic, Biologics, Products, Biological, Natural Products, Products, Natural, natural extracts, compounds, Phytochemicals, Experimental Medicine, Medicine, Experimental, Investigational Medicine, Medicine, Investigational, Investigative Medicine, Medicine, Investigative, natural compounds, Medicine, Chinese Traditional, Traditional Chinese Medicine, Chinese Traditional Medicine, Chinese Medicine, Traditional, Phytonutrient, Plant-Derived Compounds, Compounds, Plant-Derived, Plant Derived Compounds, Phytochemical, Plant-Derived Chemicals, Chemicals, Plant-Derived, Plant Derived Chemicals, chinese plants, Complementary Therapies, Therapies, Complementary, Therapy, Complementary,

Complementary Medicine, Medicine, Complementary, Alternative Medicine, Medicine, Alternative, Alternative Therapies, Therapies, Alternative, Therapy, Alternative, phytochemical medicine, trametes versicolor, Proteoglycan, Proteoglycan Type H, VPS Coriolus versicolor extract [Supplementary Concept], Pharmaceutical Preparations, Pharmaceutic Preparations, Preparations, Pharmaceutic, Preparations, Pharmaceutical, Pharmaceutical Products, Products, Pharmaceutical, green tea, poly E green tea extract, Veregen, Green Teas, Tea, Green, Teas, Green, resveratrol, 3,4',5-stilbenetriol, 3,5,4'-trihydroxystilbene, trans-resveratrol-3-O-sulfate, SRT 501, SRT501, SRT-501, resveratrol-3-sulfate, ganoderma lucidum, Lingzhi, Curcumin, Turmeric Yellow, Yellow, Turmeric, Diferuloylmethane, Lycopersicon esculentum, Solanum lycopersicum, tomatoes, Tomato, Schisandra, Gomisi, Schizandra, Schisandra chinensis, Wu wei zi, Wuweizi, Schisandra glabra, Bay Starvine, dodder seed, Tu Si Zi en mandarina, wolf berry, Mouth Neoplasms, Neoplasm, Mouth, Neoplasms, Oral, Oral Neoplasm, Oral Neoplasms, Cancer of Mouth, Mouth Cancers, Oral Cancer, Cancers, Oral, Pharyngeal Neoplasms,Neoplasm, Pharyngeal, Pharyngeal Neoplasm, Neoplasms, Pharynx, Neoplasms, Pharyngeal, Pharynx Neoplasms, Neoplasm, Pharynx, Pharynx Neoplasm, Cancer of Pharynx, Pharynx Cancer, Cancer of the Pharynx, Pharnyx Cance, Cancers, Pharnyx, Cancers, Pharyngeal, Pharyngeal Cancers, Lip Neoplasms, Neoplasm, Lip, Neoplasms, Lip, Cancer of Lip, Lip Cancers, Cancer of the Lip, Lip Cancer, Cancer, Lip, Cancers, Lip, Tongue Neoplasms, Neoplasm, Tongue, Tongue Neoplasm,Neoplasms, Tongue, Cancer of Tongue, Tongue Cancers, Tongue Cancer, Cancer, Tongue, Cancers, Tongue, Cancer of the Tongue, Immunologic Factors, Immune Factors, Factors, Immune, Immunological Factors, Factors, Immunological, Factors, Immunologic, Immunomodulators, Biological Response Modifiers, Biomodulators, Modifiers, Biological Response, Response Modifiers, Biological, inmune response, immunology, Unfolded Protein Response, Protein Response, Unfolded, Protein Responses, Unfolded, Response, Unfolded Protein, Responses, Unfolded Protein, Unfolded Protein Responses, cytotoxic immunology, Immune System, System, Immune, Systems, Immune,antitumoral, Antibodies, Neoplasm, Neoplasm Antibodies, Tumor Antibodies, Antibodies, Tumor, cell viability, Cell Cycles, Cycle, Cell, Cycles, Cell, Cell Division Cycle, Cell Division Cycles, Cycle, Cell Division, Cycles, Cell Division, Division Cycle, Cell, Division Cycles, Cell, Programmed Cell Death, Type I, Apoptosis, Intrinsic Pathway, Apoptoses, Intrinsic Pathway, Intrinsic Pathway Apoptoses,

Intrinsic Pathway Apoptosis, Apoptosis, Extrinsic Pathway, Apoptoses, Extrinsic Pathway, Extrinsic Pathway Apoptoses, Extrinsic Pathway Apoptosis, Cell Death, Death, Cell, p53 Antigen, Tumor Suppressor Protein p53, TP53 Protein, TRP53 Protein, p53 Tumor Suppressor Protein, pp53 Phosphoprotein, Phosphoprotein, pp53, Cellular Tumor Antigen p53, Oncoprotein p53, Transcription Factors, E2F, E2F Proteins, Transcription Factor E2F, E2F, Transcription Factor, Protein, bcl-2-Associated X, X Protein, bcl-2-Associated, bcl 2 Associated X Protein, Bax Apoptosis Regulator Protein, Bax Protein, bcl2-Associated X Protein, bcl2 Associated X Protein, Genes, p16, p16 Genes, p16 Gene, p16INK4 Gene. immunotherapy, inmunoterapia, inmunoterapia, immunotherapy, active, inmunoterapia active, inmunoterapia sativa, immunotherapy, adoptive, inmunoterapia adoptive, inmunoterapia adottiva, desensitization, immunologic, desensibilizacion inmunologia, dessensibilizacao imunologia, immunization, passive, inmunizacion pasiva, imunizacao passive, antineoplastic agents, immunological, antineoplastics imunologicos, antineoplastics imunologicos.

5.2 Bases de datos

MEDLINE (vía PubMed)

5.3 Estrategias de búsqueda

Fue realizada una búsqueda por 3 evaluadores donde se establecieron unas estrategias de búsqueda que incluyeran las variables: cancer oral, cancer de cabeza y cuello, productos naturales, efecto antitumoral y efecto inmunomodulador utilizando los diferentes términos MESH, los cuales fueron combinados con los operadores booleanos OR y AND, con el fin de identificar los estudios para esta revisión sistemática. Se utilizaron para esta búsqueda las principales bases de datos electrónicas como son, MEDLINE (vía PubMed), la búsqueda se estableció con restricción de idioma inglés

Tabla 2. *Estrategia de búsqueda*

No	Búsqueda	Resultado
#10	((((((((((((((((((((((((((((immunologic factors) OR immune factors) OR factors, immune) OR immunological factors) OR factors, immunological) OR factors, immunologic) OR immunomodulators) OR biological response modifiers) OR biomodulators) OR modifiers, biological response) OR response modifiers, biological) OR immune response) OR immunology) OR unfolded protein response) OR protein response, unfolded) OR protein responses, unfolded) OR response, unfolded protein) OR responses, unfolded protein) OR unfolded protein responses) OR cytotoxic immunology) OR immune system) OR system, immune) OR systems, immune))) OR (((antitumor al) OR antibodies, neoplasm) OR neoplasm antibodies) OR tumor antibodies) OR antibodies, tumor) OR cell viability) OR cell cycles) OR cycle, cell) OR cycles, cell) OR cell division cycle) OR cell division cycles) OR cycle, cell division) OR cycles, cell division) OR division cycle, cell) OR division cycles, cell) OR programmed cell death, type i) OR apoptosis, intrinsic pathway) OR apoptoses, intrinsic pathway) OR intrinsic pathway apoptosis) OR intrinsic pathway apoptosis) OR apoptosis, extrinsic pathway) OR apoptoses, extrinsic pathway) OR extrinsic pathway apoptosis) OR extrinsic pathway apoptosis) OR cell death) OR death, cell) OR p53 antigen) OR tumor suppressor protein p53) OR tp53 protein) OR trp53	1407

	protein) OR p53 tumor suppressor protein) OR pp53 phosphoprotein) OR phosphoprotein, pp53) OR cellular tumor antigen p53) OR oncoprotein p53) OR transcription factors, e2f) OR e2f proteins) OR transcription factor e2f) OR e2f, transcription factor) OR protein, bcl-2-associated x) OR x protein, bcl-2-associated) OR bcl 2 associated x protein) OR bax apoptosis regulator protein) OR bax protein) OR bcl2-associated x protein) OR bcl2 associated x protein) OR genes, p16) OR p16 genes) OR p16 gene) OR p16ink4 gene))) OR (((((((((((((((((immunotherapy) OR inmunoterapia) OR inmunoterapia) OR immunotherapy, active) OR inmunoterapia active) OR inmunoterapia sativa) OR immunotherapy, adoptive) OR inmunoterapia adoptive) OR inmunoterapia adottiva) OR desensitization, immunologic) OR desensibilizacion inmunologia) OR dessensibilizacao imunologia) OR immunization, passive) OR inmunizacion pasiva) OR imunizacao passive) OR antineoplastic agents, immunological) OR antineoplastics imunologicos) OR antineoplastics imunologicos))) AND (((trametes versicolor) OR proteoglycan) OR proteoglycan type h) OR VPS Coriolus versicolor extract[Supplementary Concept]) OR pharmaceutical preparations) OR pharmaceutic preparations) OR preparations, pharmaceutic) OR preparations, pharmaceutical) OR pharmaceutical products) OR products, pharmaceutical) OR green tea) OR poly q green tea extract) OR veregen) OR green teas) OR tea, green) OR teas, green) OR	

	resveratrol) OR 3,4',5-stilbenetriol) OR 3,5,4'-trihydroxystilbene) OR trans-resveratrol-3-O-sulfate) OR SRT 501) OR SRT501) OR SRT-501) OR resveratrol-3-sulfate) OR ganoderma lucidum) OR lingzhi) OR curcumin) OR turmeric yellow) OR yellow, turmeric) OR diferuloylmethane) OR lycopersicon esculentum) OR solanum lycopersicum) OR tomatoes) OR tomato) OR schisandra) OR gomisin) OR schizandra) OR schisandra chinensis) OR wu wei zi) OR wuweizi) OR schisandra glabra) OR day starting) OR dodder seed) OR tu si zi en mandarina) OR wolf berry)))) AND (((biological products) OR products, biologic) OR biologics) OR products, biological) OR natural products) OR products, natural) OR natural extracts) OR compounds) OR phytochemicals) OR experimental medicine) OR medicine, experimental) OR investigational medicine) OR medicine, investigational) OR investigative medicine) OR medicine, investigative) OR natural compounds) OR medicine, chinese traditional) OR traditional chinese medicine) OR chinese traditional medicine) OR chinese medicine, traditional) OR phytonutrient) OR plant-derived compounds) OR compounds, plant-derived) OR plant derived compounds) OR phytochemical) OR plant-derived chemicals) OR chemicals, plant-derived) OR plant derived chemicals) OR chinese plants) OR complementary therapies) OR therapies, complementary) OR therapy, complementary) OR complementary medicine) OR medicine, complementary) OR alternative medicine) OR medicine,	

	alternative) OR alternative therapies) OR therapies, alternative) OR therapy, alternative) OR phytochemical medicine)))))) AND ((mouth neoplasms) OR neoplasm, mouth) OR neoplasms, oral) OR oral neoplasm) OR oral neoplasms) OR cancer of mouth) OR mouth cancers) OR oral cancer) OR cancers, oral) OR pharyngeal neoplasms) OR neoplasm, pharyngeal) OR pharyngeal neoplasm) OR neoplasms, pharynx) OR neoplasms, pharyngeal) OR pharynx neoplasms) OR neoplasm, pharynx) OR pharynx neoplasm) OR cancer of pharynx) OR pharynx cancer) OR cancer of the pharynx) OR pharynx cancer) OR cancers, pharynx) OR cancers, pharyngeal) OR pharyngeal cancers) OR lip neoplasms) OR neoplasm, lip) OR neoplasms, lip) OR cancer of lip) OR lip cancers) OR cancer of the lip) OR lip cancer) OR cancer, lip) OR cancers, lip) OR tongue neoplasms) OR neoplasm, tongue) OR tongue neoplasm) OR neoplasms, tongue) OR cancer of tongue) OR tongue cancers) OR tongue cancer) OR cancer, tongue) OR cancers, tongue) OR cancer of the tongue)))	
#9	((((((((((((((((((((((((((immunologic factors) OR immune factors) OR factors, immune) OR immunological factors) OR factors, immunological) OR factors, immunologic) OR immunomodulators) OR biological response modifiers) OR biomodulators) OR modifiers, biological response) OR response modifiers, biological) OR immune response) OR immunology) OR unfolded protein response) OR protein response, unfolded) OR	4038088

	protein responses, unfolded) OR response, unfolded protein) OR responses, unfolded protein) OR unfolded protein responses) OR cytotoxic immunology) OR immune system) OR system, immune) OR systems, immune))) OR ((((((

	inmunoterapia) OR inmunoterapia) OR immunotherapy, active) OR inmunoterapia active) OR inmunoterapia sativa) OR immunotherapy, adoptive) OR inmunoterapia adoptive) OR inmunoterapia adottiva) OR desensitization, immunologic) OR desensibilizacion inmunologia) OR dessensibilizacao imunologia) OR immunization, passive) OR inmunizacion pasiva) OR imunizacao passive) OR antineoplastic agents, immunological) OR antineoplastics imunologicos) OR antineoplastics imunologicos)	
# 8	((((((((((((((((Immunotherapy) OR Inmunoterapia) OR Imunoterapia) OR Immunotherapy, Active) OR inmunoterapia Activa) OR Imunoterapia Ativa) OR Immunotherapy, Adoptive) OR Inmunoterapia Adoptiva) OR Imunoterapia Adotiva) OR Desensitization, Immunologic) OR Desensibilización Inmunológica) OR Dessensibilização Imunológica) OR Immunization, Passive) OR Inmunización Pasiva) OR Imunização Passiva) OR Antineoplastic Agents, Immunological) OR Antineoplásicos Inmunológicos) OR Antineoplásicos Imunológicos	327806
#7	((antitumoral) OR Antibodies, Neoplasm) OR Neoplasm Antibodies) OR Tumor Antibodies) OR Antibodies, Tumor) OR cell viability) OR Cell Cycles) OR Cycle, Cell) OR Cycles, Cell) OR Cell Division Cycle) OR Cell Division Cycles) OR Cycle, Cell Division) OR Cycles, Cell Division) OR Division Cycle, Cell) OR Division Cycles, Cell) OR Programmed Cell	1462663

	Death, Type I) OR Apoptosis, Intrinsic Pathway) OR Apoptoses, Intrinsic Pathway) OR Intrinsic Pathway Apoptoses) OR Intrinsic Pathway Apoptosis) OR Apoptosis, Extrinsic Pathway) OR Apoptoses, Extrinsic Pathway) OR Extrinsic Pathway Apoptoses) OR Extrinsic Pathway Apoptosis) OR Cell Death) OR Death, Cell) OR p53 Antigen) OR Tumor Suppressor Protein p53) OR TP53 Protein) OR TRP53 Protein) OR p53 Tumor Suppressor Protein) OR pp53 Phosphoprotein) OR Phosphoprotein, pp53) OR Cellular Tumor Antigen p53) OR Oncoprotein p53) OR Transcription Factors, E2F) OR E2F Proteins) OR Transcription Factor E2F) OR E2F, Transcription Factor) OR Protein, bcl-2-Associated X) OR X Protein, bcl-2-Associated) OR bcl 2 Associated X Protein) OR Bax Apoptosis Regulator Protein) OR Bax Protein) OR bcl2-Associated X Protein) OR bcl2 Associated X Protein) OR Genes, p16) OR p16 Genes) OR p16 Gene) OR p16INK4 Gene)	
#6	Search ((((((((((((((((((((((Immunologic Factors) OR Immune Factors) OR Factors, Immune) OR Immunological Factors) OR Factors, Immunological) OR Factors, Immunologic) OR Immunomodulators) OR Biological Response Modifiers) OR Biomodulators) OR Modifiers, Biological Response) OR Response Modifiers, Biological) OR inmune response) OR inmunology) OR Unfolded Protein Response) OR Protein Response, Unfolded) OR Protein Responses, Unfolded) OR Response, Unfolded Protein) OR Responses, Unfolded	2322058

	Protein) OR Unfolded Protein Responses) OR cytotoxic inmunology) OR Immune System) OR System, Immune) OR Systems, Immune)	
#5	((trametes versicolor) OR proteoglycan) OR proteoglycan type h) OR VPS Coriolus versicolor extract[Supplementary Concept]) OR pharmaceutical preparations) OR pharmaceutic preparations) OR preparations, pharmaceutic) OR preparations, pharmaceutical) OR pharmaceutical products) OR products, pharmaceutical) OR green tea) OR poly q green tea extract) OR veregen) OR green teas) OR tea, green) OR teas, green) OR resveratrol) OR 3,4',5-stilbenetriol) OR 3,5,4'-trihydroxystilbene) OR trans-resveratrol-3-O-sulfate) OR SRT 501) OR SRT501) OR SRT-501) OR resveratrol-3-sulfate) OR ganoderma lucidum) OR lingzhi) OR curcumin) OR turmeric yellow) OR yellow, turmeric) OR diferuloylmethane) OR lycopersicon esculentum) OR solanum lycopersicum) OR tomatoes) OR tomato) OR schisandra) OR gomisin) OR schizandra) OR schisandra chinensis) OR wu wei zi) OR wuweizi) OR schisandra glabra) OR day starting) OR dodder seed) OR tu si zi en mandarina) OR wolf berry)))) AND ((biological products) OR products, biologic) OR biologics) OR products, biological) OR natural products) OR products, natural) OR natural extracts) OR compounds) OR phytochemicals) OR experimental medicine) OR	3079

	medicine, experimental) OR investigational medicine) OR medicine, investigational) OR investigative medicine) OR medicine, investigative) OR natural compounds) OR medicine, chinese traditional) OR traditional chinese medicine) OR chinese traditional medicine) OR chinese medicine, traditional) OR phytonutrient) OR plant-derived compounds) OR compounds, plant-derived) OR plant derived compounds) OR phytochemical) OR plant-derived chemicals) OR chemicals, plant-derived) OR plant derived chemicals) OR chinese plants) OR complementary therapies) OR therapies, complementary) OR therapy, complementary) OR complementary medicine) OR medicine, complementary) OR alternative medicine) OR medicine, alternative) OR alternative therapies) OR therapies, alternative) OR therapy, alternative) OR phytochemical medicine)))) AND ((mouth neoplasms) OR neoplasm, mouth) OR neoplasms, oral) OR oral neoplasm) OR oral neoplasms) OR cancer of mouth) OR mouth cancers) OR oral cancer) OR cancers, oral) OR pharyngeal neoplasms) OR neoplasm, pharyngeal) OR pharyngeal neoplasm) OR neoplasms, pharynx) OR neoplasms, pharyngeal) OR pharynx neoplasms) OR neoplasm, pharynx) OR pharynx neoplasm) OR cancer of pharynx) OR pharynx cancer) OR cancer of the pharynx) OR pharynx cancer) OR cancers, pharynx) OR cancers, pharyngeal) OR pharyngeal cancers) OR lip neoplasms) OR neoplasm, lip) OR neoplasms, lip) OR cancer of lip) OR lip cancers) OR	

	cancer of the lip) OR lip cancer) OR cancer, lip) OR cancers, lip) OR tongue neoplasms) OR neoplasm, tongue) OR tongue neoplasm) OR neoplasms, tongue) OR cancer of tongue) OR tongue cancers) OR tongue cancer) OR cancer, tongue) OR cancers, tongue) OR cancer of the tongue))	
#4	Search ((Mouth Neoplasms) OR Neoplasm, Mouth) OR Neoplasms, Oral) OR Oral Neoplasm) OR Oral Neoplasms) OR Cancer of Mouth) OR Mouth Cancers) OR Oral Cancer) OR Cancers, Oral) OR Pharyngeal Neoplasms) OR Neoplasm, Pharyngeal) OR Pharyngeal Neoplasm) OR Neoplasms, Pharynx) OR Neoplasms, Pharyngeal) OR Pharynx Neoplasms) OR Neoplasm, Pharynx) OR Pharynx Neoplasm) OR Cancer of Pharynx) OR Pharynx Cancer) OR Cancer of the Pharynx) OR Pharnyx Cance) OR Cancers, Pharnyx) OR Cancers, Pharyngeal) OR Pharyngeal Cancers) OR Lip Neoplasms) OR Neoplasm, Lip) OR Neoplasms, Lip) OR Cancer of Lip) OR Lip Cancers) OR Cancer of the Lip) OR Lip Cancer) OR Cancer, Lip) OR Cancers, Lip) OR Tongue Neoplasms) OR Neoplasm, Tongue) OR Tongue Neoplasm) OR Neoplasms, Tongue) OR Cancer of Tongue) OR Tongue Cancers) OR Tongue Cancer) OR Cancer, Tongue) OR Cancers, Tongue) OR Cancer of the Tongue)	183809
#3	((trametes versicolor) OR proteoglycan) OR proteoglycan type h) OR	281798

	VPS Coriolus versicolor extract[Supplementary Concept]) OR pharmaceutical preparations) OR pharmaceutic preparations) OR preparations, pharmaceutic) OR preparations, pharmaceutical) OR pharmaceutical products) OR products, pharmaceutical) OR green tea) OR poly q green tea extract) OR veregen) OR green teas) OR tea, green) OR teas, green) OR resveratrol) OR 3,4',5-stilbenetriol) OR 3,5,4'-trihydroxystilbene) OR trans-resveratrol-3-O-sulfate) OR SRT 501) OR SRT501) OR SRT-501) OR resveratrol-3-sulfate) OR ganoderma lucidum) OR lingzhi) OR curcumin) OR turmeric yellow) OR yellow, turmeric) OR diferuloylmethane) OR lycopersicon esculentum) OR solanum lycopersicum) OR tomatoes) OR tomato) OR schisandra) OR gomisin) OR schizandra) OR schisandra chinensis) OR wu wei zi) OR wuweizi) OR schisandra glabra) OR day starting) OR dodder seed) OR tu si zi en mandarina) OR wolf berry)))) AND ((biological products) OR products, biologic) OR biologics) OR products, biological) OR natural products) OR products, natural) OR natural extracts) OR compounds) OR phytochemicals) OR experimental medicine) OR medicine, experimental) OR investigational medicine) OR medicine, investigational) OR investigative medicine) OR medicine, investigative) OR natural compounds) OR medicine, chinese traditional) OR traditional chinese medicine) OR chinese traditional medicine) OR chinese medicine, traditional) OR phytonutrient) OR plant-derived compounds) OR compounds, plant-derived) OR	

	plant derived compounds) OR phytochemical) OR plant-derived chemicals) OR chemicals, plant-derived) OR plant derived chemicals) OR chinese plants) OR complementary therapies) OR therapies, complementary) OR therapy, complementary) OR complementary medicine) OR medicine, complementary) OR alternative medicine) OR medicine, alternative) OR alternative therapies) OR therapies, alternative) OR therapy, alternative) OR phytochemical medicine)))	
#2	Search ((trametes versicolor) OR Proteoglycan) OR Proteoglycan Type H) OR VPS Coriolus versicolor extract [Supplementary Concept]) OR Pharmaceutical Preparations) OR Pharmaceutic Preparations) OR Preparations, Pharmaceutic) OR Preparations, Pharmaceutical) OR Pharmaceutical Products) OR Products, Pharmaceutical) OR green tea) OR poly E green tea extract) OR Veregen) OR Green Teas) OR Tea, Green) OR Teas, Green) OR resveratrol) OR 3,4',5-stilbenetriol) OR 3,5,4'-trihydroxystilbene) OR trans-resveratrol-3-O-sulfate) OR SRT 501) OR SRT501) OR SRT-501) OR resveratrol-3-sulfate) OR ganoderma lucidum) OR Lingzhi) OR Curcumin) OR Turmeric Yellow) OR Yellow, Turmeric) OR Diferuloylmethane) OR Lycopersicon esculentum) OR Solanum lycopersicum) OR tomatoes) OR Tomato) OR Schisandra) OR Gomisi) OR Schizandra) OR Schisandra chinensis) OR Wu wei zi) OR Wuweizi) OR Schisandra	877701

	glabra) OR Bay Starvine) OR dodder seed) OR Tu Si Zi en mandarina) OR wolf berry)	
#1	#1 Search ((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Biological Products) OR Products, Biologic) OR Biologics) OR Products, Biological) OR Natural Products) OR Products, Natural) OR natural extracts) OR compounds) OR Phytochemicals) OR Experimental Medicine) OR Medicine, Experimental) OR Investigational Medicine) OR Medicine, Investigational) OR Investigative Medicine) OR Medicine, Investigative) OR natural compounds) OR Medicine, Chinese Traditional) OR Traditional Chinese Medicine) OR Chinese Traditional Medicine) OR Chinese Medicine, Traditional) OR Phytonutrient) OR Plant-Derived Compounds) OR Compounds, Plant-Derived) OR Plant Derived Compounds) OR Phytochemical) OR Plant-Derived Chemicals) OR Chemicals, Plant-Derived) OR Plant Derived Chemicals) OR chinese plants) OR Complementary Therapies) OR Therapies, Complementary) OR Therapy, Complementary) OR Complementary Medicine) OR Medicine, Complementary) OR Alternative Medicine) OR Medicine, Alternative) OR Alternative Therapies) OR Therapies, Alternative) OR Therapy, Alternative) OR phytochemical medicine)	2685118

- De esta búsqueda se obtuvieron y se compararon los artículos coincidentes

seleccionados que posteriormente se evaluaron con una lista de chequeo de criterios de inclusión y exclusión. (anexo 1)

Artículos de inclusión	
+	Artículos que evalúen el e antitumorfectoal de productos naturales en cáncer oral
+	Artículos que evalúen el efecto inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral
+	Artículos que evalues efecto inmunoterapeutico en cáncer de cabeza y cuello

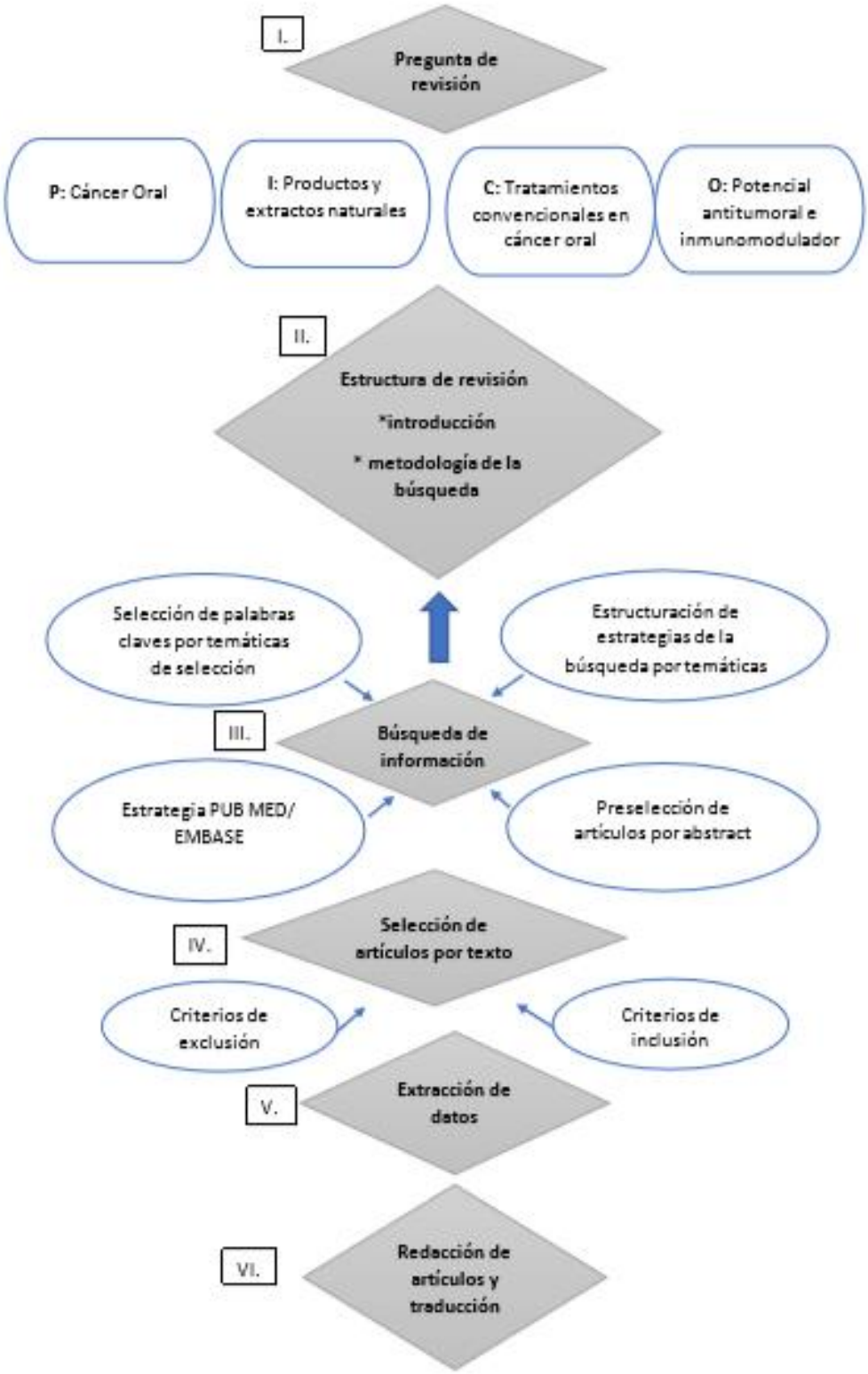
5.4 *Extracción de datos*

Inicialmente, dos revisores (DD y AC) reexaminaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos de los resultados de búsqueda. El informe completo se obtuvo de todos los estudios que cumplian con los criterios de inclusión. Todos los estudios fueron evaluados independientemente para ser elegidos por los revisores. Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron sometidos a lectura completa y posteriormente a la extracción de datos.

Los datos se extrajeron y se registraron mediante formularios especiales para la extracción de datos que incluían: 1) autor, 2) año, 3 revista 4 título 5 objetivo 6 tipo de estudio(in-vitro in-vivo) 7 muestra 8 tipo cancer(línea celular) 9 tamaño de muestra 10 métodos de evaluación 11 productos evaluados 12 efecto antitumoral 13 método de evaluación de potencial antitumoral 14 resultado efecto antitumoral 15 conclusion efecto antitumoral 16 efecto inmunomodulador 17 método de evaluación de efecto inmunomodulador 18 resultado efecto inmunomodulador 19 conclusión resultado inmunomodulador 20 conclusión del trabajo 21 otros.

Los datos fueron agrupados en tablas de evidencia, con la evaluación de las características del estudio y los resultados, además, un resumen descriptivo fue creado para determinar la cantidad de datos y el estudio de las variaciones (características y resultados).

5.5 Flujograma síntesis de datos



6. Resultados

6.1 Resultados de la búsqueda

- 1407 artículos incluidos por medios electrónicos.
- 20 artículos incluidos por medio manual
- 922 artículos excluidos leyendo el título
- 357 artículos excluidos leyendo el resumen
- 30 artículos incluidos para una evaluación específica
- 103 artículos excluidos por lectura de texto completo.
- Un total de 43 artículos fueron incluidos para esta revisión

6.2 *Resultados de la búsqueda y descripción de los estudios incluidos*

Los estudios que se incluyeron en esta revisión fueron de tipo descriptivo, estudios experimentales, estudios no experimentales, estudios analiticos, estudios observacionales, que estudiaron el efecto antitumoral de productos naturales en cáncer oral, efecto inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral, productos que producen arresto del ciclo celular en OSCC, productos que producen lisis en oscc.

6.3 Estudios incluidos

Se incluyeron 43 Artículos para esta revisión narrativa:

1. Aghbali , Hosseini SV, Delazar A, Gharavi NK, Shahneh FZ, Orangi M,et al, Induction of apoptosis by grape seed extract (Vitis vinifera) in oral squamous cell carcinoma. Bosn J Basic Med Sci. 2013(3):186-91(52).
2. Chang CH, Lee CY, Lu CC, Tsai FJ, Hsu YM, Tsao JW, Juan YN, Chiu HY et al, Resveratrol-induced autophagy and apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells: A key role of AMPK and Akt/mTOR signaling. Int J Oncol. 2017 50(3):873-882(53).
3. Yang N, Gao J, Cheng X, Hou C, Yang Y, Qiu Y et al, Grape seed proanthocyanidins inhibit the proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells through suppressing the protein kinase B/nuclear factor-κB signaling pathway. Int J Mol Med. 2017 ;40(6):1881-1888. (54)
4. Elias ST, Macedo CC2 Simeoni LA, Silveira D, Magalhães PO, Lofrano-Porto A, et al, Cytotoxic effect of Erythroxylum daphnites extract is associated with G1 cell cycle arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma. Cell Cycle. 2016;15(7):948-56(55)
5. Han HY, Lee HE, Kim HJ, Jeong SH, Kim JH, Kim H. et al, Kochia scoparia induces apoptosis of oral cancer cells in vitro and in heterotopic tumors. J Ethnopharmacol. 2016; 192:431-441(56)
6. Huang HW, Chung YA, Chang HS, Tang JY, Chen IS, Chang HW. Antiproliferative effects of methanolic extracts of Cryptocarya concinna Hance roots on oral cancer Ca9-22 and CAL 27 cell lines involving apoptosis, ROS induction, and mitochondrial depolarization. ScientificWorldJournal. 2014; 2014:180462. (57)
7. Keshava R (1), Muniyappa N, Gope R, Ramaswamaiah AS. Anti-Cancer Effects of Imperata cylindrica Leaf Extract on Human Oral Squamous Carcinoma Cell Line SCC-9 in Vitro.Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(4):1891-8. (58)
8. Shin JA, Ryu MH, Kwon KH3 Choi B, Cho SD. Down-regulation of Akt by methanol extracts of I mpatiens balsamina L. promotes apoptosis in human oral

squamous cell carcinoma cell lines. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2015, vol. 44, no 6, p. 420-428. (59)

9. Fekrazad R, Afzali M, Pasban-Aliabadi H, Esmaeili-Mahani S, Aminizadeh M, Mostafavi A et al. Cytotoxic Effect of Thymus caramanicus Jalas on Human Oral Epidermoid Carcinoma KB Cells. Braz Dent J. 2017 (1):72-77(60).
10. Shimozu Y, Kimura Y, Esumi A, Aoyama H, Kuroda T, Sakagami H et al. Ellagitannins of Davidia involucrata. I. Structure of Davicratinic Acid A and Effects of Davidia Tannins on Drug-Resistant Bacteria and Human Oral Squamous Cell Carcinomas.Molecules. 2017; 22(3). (61).
11. Zhi Xu, Chun-Ming Huang, Zhe Shao, Xiao-Ping Zhao, Meng Wang, Ting-Lin Yan, et al. Autophagy Induced by Areca Nut Extract Contributes to Decreasing Cisplatin Toxicity in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells: Roles of Reactive Oxygen Species/AMPK Signaling. Int J Mol Sci. 2017 (3): 524. (62).
12. Silva-Oliveira RJ, Lopes GF, Camargos LF, Ribeiro AM, Santos FV, Severino RP, Tapirira guianensis Aubl. Extracts Inhibit Proliferation and Migration of Oral Cancer Cells Lines. Int J Mol Sci. 2016;17(11). (63).
13. Ching-Yu Yen, Ming-Feng Hou, Zhi-Wen Yang, Jen-Yang Tang, Kun-Tzu Li, Hurng-Wern Huang, et al. Concentration effects of grape seed extracts in anti-oral cancer cells involving differential apoptosis, oxidative stress, and DNA damage. BMC Complement Altern Med. 2015; 15: 94. (64).
14. Chen XR, Lu R, Dan HX, Liao G, Zhou M, Li XY, et al. Honokiol: a promising small molecular weight natural agent for the growth inhibition of oral squamous cell carcinoma cells. Int J Oral Sci. 2011(1):34-42. (65).
15. Yang CY, Hsieh CC, Lin CK, Lin CS, Peng B, Lin GJ, et al. Danshen extract circumvents drug resistance and represses cell growth in human oral cancer cells. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):555 (66).
16. Nguyen TT, Parat MO, Hodson MP, Pan J, Shaw PN, Hewavitharana AK. Chemical Characterization and in Vitro Cytotoxicity on Squamous Cell Carcinoma Cells of Carica papaya Leaf Extracts. Toxins (Basel). 2015;8(1). (67).

17. Zhao X, Pang L, Li J, Song JL, Qiu LH. Apoptosis inducing effects of Kuding tea polyphenols in human buccal squamous cell carcinoma cell line BcaCD885. Nutrients. 2014;6(8):3084-100. (68).
18. Li S, Cha IH, Nam W. Chios mastic gum extracts as a potent antitumor agent that inhibits growth and induces apoptosis of oral cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(7):1877-80. (69).
19. Hsiao YT, Kuo CL, Chueh FS, Liu KC, Bau DT5, Chung JG. Curcuminoids Induce Reactive Oxygen Species and Autophagy to Enhance Apoptosis in Human Oral Cancer Cells. Am J Chin Med. 2018;46(5):1145-1168. (70).
20. Guo HF, Wang MH. Dichloromethane fraction of Asiasarum heterotropoides induces S phase arrest and apoptosis in KB oral epithelial carcinoma cells. Biomed Pharmacother. 2017; 89:559-564. (71).
21. Majid MZ, Zaini ZM, Razak FA. Apoptosis-inducing effect of three medicinal plants on oral cancer cells KB and ORL-48. ScientificWorldJournal. 2014; 2014:125353. (72).
22. Promraksa B, Daduang J, Chaiyarit P, Tavichakorntrakool R, Khampitak T, Rattanata N, et al. Cytotoxicity of Cratoxylum Formosum Subsp. Pruniflorum Gogel Extracts in Oral Cancer Cell Lines.Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(16):7155-9.(73).
23. Sachita K, Kim Y, Yu HJ, Cho SD, Lee JS. In Vitro Assessment of the Anticancer Potential of Evodiamine in Human Oral Cancer Cell Lines. Phytother Res. 2015(8):1145-5. (74).
24. Shin JA1, Kim JJ, Choi ES, Shim JH, Ryu MH, Kwon KH, In vitro apoptotic effects of methanol extracts of Dianthus chinensis and Acalypha australis L. targeting specificity protein 1 in human oral cancer cells Head Neck. 2013 jul;35(7):992-8. (75).
25. Shin MR, Lee HJ, Kang SK, Auh QS, Lee YM, Kim YC, et al. Isocudraxanthone K induces growth inhibition and apoptosis in oral cancer cells via hypoxia inducible factor-1α. Biomed Res Int. 2014; 2014:934691. (76).
26. Shrotriya S, Tyagi A, Deep G, Orlicky DJ, Wisell J, Wang XJ, et al. Grape seed extract and resveratrol prevent 4-nitroquinoline 1-oxide induced oral

tumorigenesis in mice by modulating AMPK activation and associated biological responses. Mol Carcinog. 2015(4):291-300. (77).

27. Yang MD, Chang WS, Tsai CW, Wang MF, Chan YC, Chan KC,et al. Inhibitory Effects of AVEMAR on Proliferation and Metastasis of Oral Cancer Cells.Nutr Cancer. 2016;68(3):473-80. (78).
28. Yeh CC, Li KT, Tang JY, Wang HR, Liu JR, Huang HW, et al. Butanol-Partitioned Extraction from Aqueous Extract of Gracilaria tenuistipitata Inhibits Cell Proliferation of Oral Cancer Cells Involving Apoptosis and Oxidative Stress. DNA Cell Biol. 2016;35(5):210-6. (79).
29. Yen YH, Farooqi AA, Li KT, Butt G, Tang JY, Wu CY. Methanolic extracts of Solieria robusta inhibits proliferation of oral cancer Ca9-22 cells via apoptosis and oxidative stress. Molecules. 2014;19(11):18721-32. (80).
30. Zeng G, Shen H, Tang G, Cai X, Bi L, Sun B, et al. A polysaccharide from the alkaline extract of Glycyrrhiza inflata induces apoptosis of human oral cancer SCC-25 cells via mitochondrial pathway. Tumour Biol. 2015;36(9):6781-8. (81).
31. El-Rouby DH. Histological and immunohistochemical evaluation of the chemopreventive role of lycopene in tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. Arch Oral Biol. 2011 ;56(7):664-71. (82).
32. Chao-QunZheng, BinQiao, Mia Wang, QianTaoa. Mechanisms of apple polyphenols-induced proliferation inhibiting and apoptosis in a metastatic oral adenoid cystic carcinoma cell line. Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2013) 29, 239e245. (83).
33. Yeh CC, Tseng CN, Yang JI, Huang HW, Fang Y, Tang JY, Antiproliferation and induction of apoptosis in Ca9-22 oral cancer cells by ethanolic extract of Gracilaria tenuistipitata. Molecules. 2012 ;17(9):10916-27. (84).
34. Wang Y, Yao R, Gao S, Wen W, Du Y, Szabo E, Chemopreventive effect of a mixture of Chinese Herbs (antitumor B) on chemically induced oral carcinogenesis. Mol Carcinog. 2013;52(1):49-56. (85).
35. Koh YW, Choi EC, Kang SU, Hwang HS, Lee MH, Pyun J, et al. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits HGF-induced progression in oral cavity

cancer through suppression of HGF/c-Met.J Nutr Biochem. 2011(11):1074-83. (86).

36. Yang SF, Chen MK, Hsieh YS, Yang JS, Zavras AI, Hsieh YH, et al. Antimetastatic effects of Terminalia catappa L. on oral cancer via a down-regulation of metastasis-associated proteases. Food Chem Toxicol. 2010;48(4):1052-8. (87).
37. Chu Q, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Wang Q, et al. Antitumor potential of three herbal extracts against human oral squamous cell lines. Anticancer Res. 2009 (8):3211-9. (88).
38. Arora R, Bharti V, Gaur P, Aggarwal S, Mittal M, Das SN. Operculina turpethum extract inhibits growth and proliferation by inhibiting NF-κB, COX-2 and cyclin D1 and induces apoptosis by up regulating P53 in oral cancer cells. Arch Oral Biol. 2017; 80:1-9. (89).
39. Choi BB, Choi JH, Park SR, Kim JY, Hong JW, Kim GC.Scutellariae radix induces apoptosis in chemoresistant SCC-25 human tongue squamous carcinoma cells.Am J Chin Med. 2015;43(1):167-81.(90).
40. Wang, W-Hung, Tyan, Y-Chang, Chen, Z-Shiow,et al. Evaluation of the antioxidant activity and antiproliferative effect of the jaboticaba (Myrciaria cauliflora) seed extracts in oral carcinoma cells. Biomed Research International 2014: 185946-185946.(91).
41. Lin YS, Chen SF, Liu CL, Nieh S. The chemoadjuvant potential of grape seed procyanidins on p53-related cell death in oral cancer cells. J Oral Pathol Med. 2012;41(4):322-31.(92).
42. Horii H, Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda JY, Shirataki Y. Induction of non-apoptotic cell death in human oral squamous cell carcinoma cell lines by Rhinacanthus nasutus extract.In Vivo. 2012;26(2):305-9.(93).
43. Masuda Y, Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda JY, Shirataki Y. Induction of non-apoptotic cell death by Odontioda Marie Noel 'Velano' extracts in human oral squamous cell carcinoma cell lines.In Vivo. 2012;26(2):265-9.(94).

6.4 Articulo

Con los resultados de esta búsqueda se realizó un artículo documentando el potencial antitumoral e inmunomodulador de los productos naturales en cáncer oral.

POTENCIAL ANTITUMORAL E INMUNOMODULADOR DE PRODUCTOS NATURALES EN CÁNCER ORAL

Olivares Geovanny[1], Díaz-Báez David[2], Perdomo Sandra[2], Cardona Andrés[2].

[1] Estudiante X semestre facultad de Odontología, Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

[2] Universidad El Bosque, Vicerrectoría de Investigaciones, Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO), Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Palabras claves: Productos naturales, extractos naturales, compuestos, neoplasias de la boca, cáncer oral

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer oral (CO) es una de las neoplasias más frecuentes de la región de cabeza siendo el 90 % de estos carcinomas de células escamosas (OSCC, siglas en inglés). Los principales factores de riesgo para el CO son el tabaquismo, el consumo de alcohol y la infección por VPH que ha aumentado de manera significativa. Para el tratamiento de este tipo de cáncer se ha utilizado convencionalmente la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, sin embargo, estos tratamientos tienen fuertes efectos secundarios. Por tanto, es necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento que los disminuyan o eliminen. En este contexto los productos naturales son un futuro prometedor como agentes terapéuticos contra el CO debido a sus propiedades antitumorales. Objetivo: Documentar el efecto antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer oral. Materiales y métodos: A partir de la estrategia PICO, se realizó una búsqueda con términos MESH, combinados con los operadores booleanos en bases de datos con restricción de idioma inglés, identificando así los estudios para esta revisión narrativa. Resultados: fueron incluidos 43 artículos de tipo descriptivo, experimentales, no experimentales, analíticos, observacionales, que estudiaron el efecto antitumoral e inmunomodulador de productos naturales en cáncer

oral, productos que producen arresto del ciclo celular y lisis en OSCC. Conclusiones: Existen diferentes extractos y/o compuestos con potencial anti-tumorales, dentro de los cabe destacar extractos y/o compuestos de la uva (Vitis vinifera). Los principales mecanismos anti-tumorales de los extractos naturales son inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación, migración e invasión de líneas celulares de carcinomas orales. Sin embargo, poco se sabe sobre el potencial inmunomodulador de los productos naturales en CO. Por lo tanto se hace necesario tener más información al respecto.

Palabras claves: Productos naturales, extractos naturales, compuestos, neoplasias de la boca, cáncer oral

ABSTRACT

Immune-modulator and Anti-tumour Potential of Natural Products on Oral Cancer Background: Oral cancer (OC) is one of the most frequent head neoplasias with 90% of these being squamous carcinogen cells (OSCC) and the principal risk factors are smoking, alcohol and HPV which has significantly increased. Surgery, radiotherapy and chemotherapy have been used as conventional treatment options; however, they have serious side-effects making it necessary to find new treatment alternatives, such as natural products, which have a promising future as therapeutic agents due to their anti-tumour properties. Objective: to document the anti-tumour and immune-modulator effect of natural products on oral cancer. Materials and methods: A MESH term search was carried out based on the PICO strategy combined with database Boolean operators restricted to English, thus identifying the studies for this narrative review. Results: the total of articles selected were 43, being descriptive, experimental, non-experimental, analytical and observational in which the anti-tumour and immune-modulator effects of natural products were studied, which arrest the cellular and lysis cycle of OSCC. Conclusions: There are different extracts and compounds which are potentially anti-tumour such as the grape (Vitis vinifera). The main mechanisms of such extracts are apoptosis induction, inhibition of proliferation, migration and invasion of oral carcinogen cells. However, little is known regarding the immune-modulator potential

of such products so further information is required.
Key words: natural products, natural extracts, compounds, oral neoplasia, oral cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por un proceso de crecimiento y diseminación celular incontrolado que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo e invadir otros tejidos circundantes provocando metástasis (95). Dentro de estos, los tumores malignos de cabeza y cuello representan del 3 % al 5 % de todos las neoplasias y aproximadamente la mitad de estos se producen en la cavidad oral (2). En el año 2012 se presentaron 300.400 casos nuevos de cáncer oral (CO) a nivel mundial, de los cuales 144.500 fueron mortales (19,96), siendo los carcinomas escamocelulares (SSC) los que representan el 90 % de los casos de CO diagnosticados. (97).

La carcinogénesis oral es el resultado final de la acción de múltiples factores que, de forma aislada, aditiva o sinérgica, lesionan irreversiblemente el epitelio bucal. Numerosas investigaciones epidemiológicas y experimentales han demostrado que el consumo de tabaco y alcohol son los factores más importantes para el desarrollo de CO (98 ,99). Sin embargo, recientemente la infección con el virus del papiloma humano (VPH) se ha sugerido como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de esta neoplasia, asociado principalmente a población de adultos jóvenes entre 40 - 45 años de edad, siendo el genotipo VPH16 el que representa de 4 a 6 veces más riesgo de desarrollar carcinoma escamo celular en comparación con los controles sanos (OR 3,98, 95% CI: 2,62-6,02) (9,100,101).

Estudios europeos y en américa en pacientes adultos han reportado riesgos relativos ajustados en paciente fumadores alrededor de 3.43 IC 95% (2.37– 4.94.), mientras que en personas ex fumadoras el riesgo de tener cáncer de cabeza y cuello tiende a disminuir en un 35%. El papel del alcohol es menos claro e inconsistente, un estudio realizado por Renata Abrahao 2018 (39) demostró que la supervivencia a 8 años de

pacientes con historia de consumo frecuente de alcohol se reduce en un 14% con respecto a los pacientes sin historia. Los efectos interactivos de sinergia del alcohol y el tabaco se han afirmado comúnmente en estudios que involucran a poblaciones grandes (39,102,103).

Las modalidades de tratamiento para los pacientes con carcinomas orales dependiendo de su localización y estadio incluyen procedimientos invasivos de quimioterapia y radioterapia que se enfocan en la eliminación de las células tumorales (10). Sin embargo, estos tratamientos producen pérdidas funcionales severas y permanentes, alteraciones estéticas significativas lo que conlleva a una baja calidad de vida del paciente y su entorno familiar, además, tienen costos elevados y diferentes efectos secundarios siendo los más frecuentes: xerostomía, trastornos tiroideos, dentales, oculares y auditivos, osteonecrosis de maxilares, hipocelularidad, hipoxia tisular local entre otros (11,14) . Por tanto, se hace necesario la búsqueda de nuevos tratamientos que sirvan ya sea como coadyuvantes, o en el mejor de los casos que reemplacen a los tratamientos actuales y que reduzcan los efectos secundarios que estos tienen sobre el paciente en la actualidad.

Para reconocer y determinar este tipo de alteraciones o enfermedades funcionales es importante conocer los mecanismos celulares y moleculares para el desarrollo y progresión del cáncer. Las bases moleculares del desarrollo de células cancerosas están bien estudiadas y se han atribuido a alteraciones celulares en componentes importantes en el control del ciclo celular (27). Estas alteraciones o características de las células tumorales fueron descritas por Hanahan 2011 y se dividen en ocho capacidades biológicas que se adquieren durante la carcinogénesis; estas son: mantenimiento de las señales de proliferación, evasión del control de la proliferación, resistencia a la muerte celular programada, capacidad de invasión y metástasis, inducción de angiogénesis, inmortalidad replicativa, capacidad de modificar o reprogramar el metabolismo para facilitar la proliferación de las células cancerosas y capacidad de evasión del sistema inmunológico (32).

La comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la progresión del cáncer ha conducido al desarrollo de medicamentos, sin embargo, el uso de muchos

fármacos anticancerosos sintetizados químicamente ha causado un daño considerable a los pacientes, principalmente en forma de supresión del sistema inmunológico. Por lo tanto, el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos basados en productos naturales han sido foco de investigación [104, 105] . Alcaloides, flavonoides, terpenoides, polisacáridos, saponinas y otros se han documentado como productos bioactivos naturales con una potente actividad anticancerígena (106,107). La mayoría (más del 60%) de los medicamentos contra el cáncer que están en uso clínico y que han demostrado una eficacia significativa se originan de productos naturales derivados de plantas, hongos, organismos marinos y microorganismos [108]. La actividad anticancerígena de la mayoría de los productos naturales se produce ya sea a través de la regulación de la función inmune, regulación del metabolismo, inducción de apoptosis y autofagia, o inhibición de la proliferación celular.

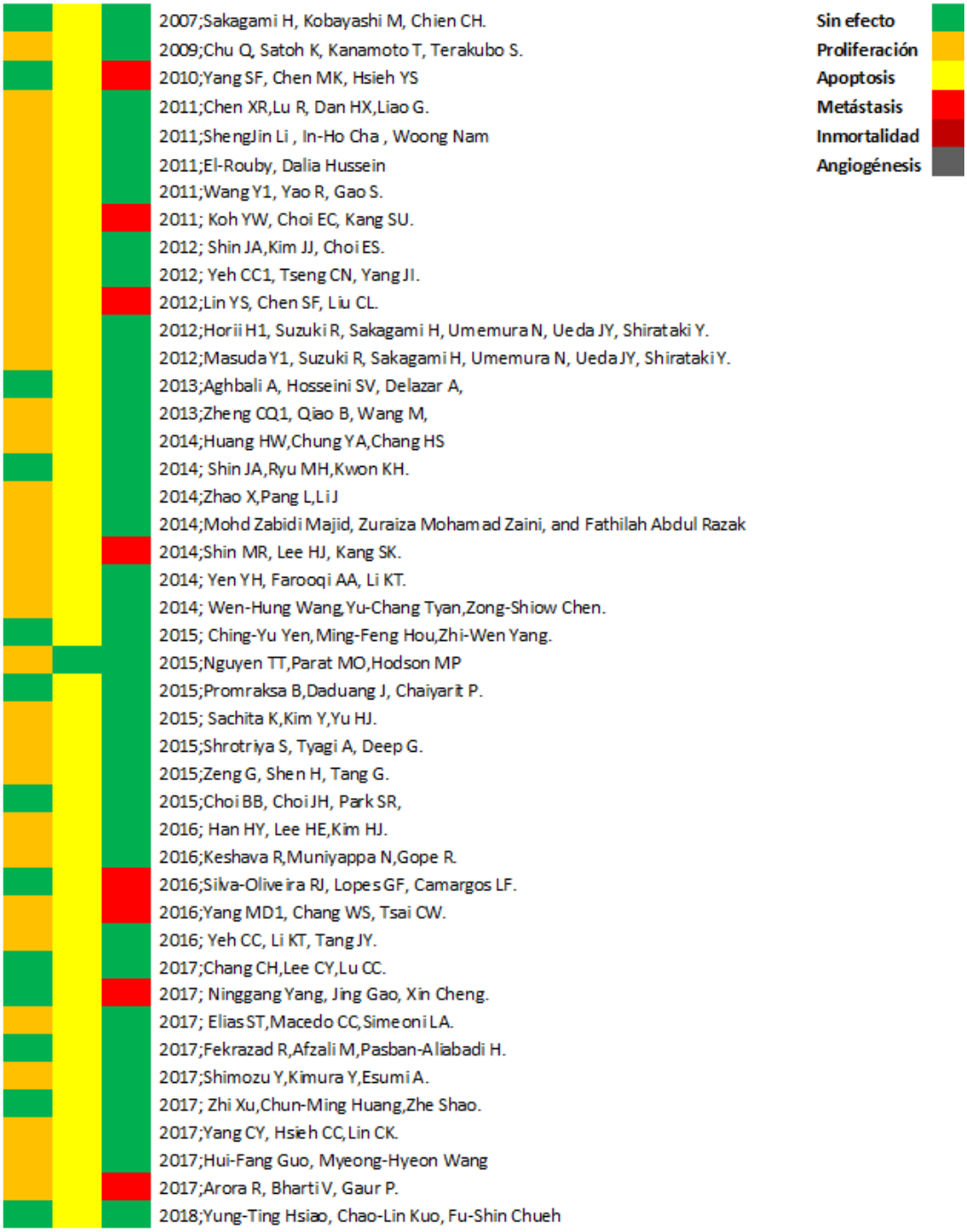
Los productos naturales ya sean como ***compuestos puros*** o como ***extractos*** estandarizados brindan oportunidades ilimitadas para nuevas estructuras de medicamentos debido a la inigualable disponibilidad de la diversidad química (109). Se define como un extracto la mezcla compleja de compuestos con actividad farmacológica, constituida por un principio activo dentro de una matriz, en principio, sin actividad terapéutica, siendo los compuestos fitoquímicos capaces de modular los procesos metabólicos y exhibir efectos beneficiosos, como la actividad antioxidante, la inhibición o la inducción de enzimas, la inhibición de las actividades de los receptores y la inducción e inhibición de la expresión génica. (110) .

RESULTADOS

Los productos naturales con fines medicinales se han utilizado desde los comienzos de la civilización, el empleo de plantas por el hombre se remonta desde la creación del mundo y han formado la base de la medicina actual. Estas experiencias han sido transmitidas de generación en generación y hoy en día se conocen como productos naturales (111, 112). Actualmente existen amplios estudios sobre cómo interactúan los productos naturales en diferentes patologías incluyendo el cáncer. Estos productos

naturales actúan dependiendo de la sustancia química que contenga y su comportamiento fisiológico en el cuerpo (111, 113).

Para esta revisión se seleccionaron 43 artículos que evaluaron y mostraron efecto antitumoral de productos naturales en cáncer oral y se consignaron en un mapa de calor, y una gráfica teniendo en cuenta los 6 aspectos habituales o cruciales para el desarrollo de la patología según la revisión “Hallmark of cancer" (2011),que a su vez se agruparon en compuestos y/o extractos.



***Gráfica 1.** Distribución de los aspectos habituales o cruciales para el desarrollo de la patología "Hallmark of cancer" segun publicación.

Los productos fitoquímicos y sus análogos presentes en las plantas tienen funciones farmacológicas y antitumorales teniendo en cuenta que cada producto utiliza un mecanismo de acción diferente. A continuación, se describirán los efectos de los productos naturales analizados sobre las alteraciones de las células tumorales de carcinomas orales escamocelulares.

Producto Natural	**Extracto**	**Compuesto**	**Actividad /características de la célula tumoral**	***Tipo de estudio***	**Linea celular / modelo animal**	**Blancos moleculares**	**Ref.**
Vitis vinifera	Extracto metanólico de semillas	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Células KB de carcinoma escamocelular	N.A	52
Vitis vinifera	N.A	Resveratrol	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular CAL 27 de carcinoma escamocelular de lengua	Señalización de AMPK y Akt/mTOR.	53
Vitis vinifera	N.A	Proantocianidina	Inducción de apoptosis - antimetástasico	*in vitro*	Tca8113 humanas	Proteina kinasa B (Akt) y IκB kinasa, la translocación nuclear del factor-κB (NF-κB) dentro núcleo.	54
Daphnites Erythroxylum	Extracto hexánico de hojas	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Carcinoma escamocelular de lengua SCC-9	Los componentes de EDH como posibles coadyuvantes terapéuticos para el cáncer oral.	55
Kochia scoparia	Extracto metanólico de la fruta seca	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular de carcinoma de gingiva Ca9-22 y de carcinoma de lengua HSC-4 - AT-84	Activación de caspasa vía p38 MAPK.	56
Cryptocarya concinna	Extracto etanólico de raíces	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular de carcinoma de gingiva Ca9-22 y de carcinoma escamocelular de lengua Cal 27	Generación de ROS y la despolarización mitocondrial	57
Imperata cylindrica	Extracto metanólico de hojas	N.A	Inhibición de laproliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular de carcinoma escamocelular de lengua SCC-9	Detención del ciclo celular en la fase G2 / M	58
Impatiens	Extracto metanólico	N.A	Induccion de la Apoptosis- señalizacion	*in vitro*	células HSC-4	Vía PI3K/AKT	59

balsamina L.							
Thymus caramanicus Jalas	Extracto etanólico	N.A	induccion de la Apoptosis	*in vitro*	celulas de carcinoma oral (kb) y celulas de fibroblasltos normales de la encia	N.A	60
Davidia Tannins, Davidia involucrata Baill	Extracto de hojas secas	Elagitanino	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*In vitro*	Línea celular de carcinoma de gingiva Ca9-22 y de carcinoma de lengua HSC-2, HSC-3 , y HSC-4	N.A	61
Areca catechu	Extracto acuoso de nuez	N.A	Inducción de apoptosis, autofagia, coadyuvante de la quimioterapia	*In vitro/ In vivo*	Línea celular de carcinoma escamocelular de lengua Cal-27 y Scc-9 / Pacientes con carcinoma escomacelular oral	Autofagia mediada por ROS / AMPK	62
Tapirira guianensis	Extracto hidroalcohólico de hojas	N.A	Inhibición de la proliferación, migración y metástasis	*In vitro*	Líneas celulares de cabeza y cuello SCC14, SCC25, Fadu y HN13	Sobreexpresión de FAS, caspasa-3, TNFR1 y aumento del nivel de PARP escindida	63
Vitis vinifera	Extracto metanólico de semilla	N.A	Inducción de apoptosis	*In vitro*	Línea celular de carcinoma de gingiva Ca9-22 [23] y fibroblastos gingivales HGF-1 [24]	Generación de ROS y despolarización de la membrana mitocondrial	64
Magnolia	N.A	Honokiol	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*In vitro*	Dos líneas celulares de carcinoma de células escamosas orales, HSC-3 y HSC-4	N.A	65
Danshen	Extracto de Danshen	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in-vitro/in-vivo*	Línea celular de carcinoma oral de células escamosas SAS (JCRB0260)	N.A	15
Papaya	Extractos acuosos y etanólicos de hojas de Carica papaya	N.A	Inhibición de la proliferación	*in vitro*	Línea celular de carcinoma escamocelular de lengua SCC25	N.A	67
té kuding	N.A	Polifenoles del té kuding	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular de carcinoma escamocelular BcaCD885	N.A	68
Arbol de Mastic	Extracto etanólico de goma	N.A	Inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis	*in vitro*	Línea celular de carcinoma	N.A	69

	de masilla de Chios (CMG)				epidermoide oral YD-10B		
Curcuma	N.A	Curcumina (CUR), dimetoxi curcumina (DMC) y bisdemetoxicurcumina (BDMC)	Inducción de apoptosis y autofagia celular	*in vitro*	Células tumorales orales SAS	Apoptosis inducida a través de ROS	70
Asiasarum heterotropoides radix	Fracción en diclorometano del extracto etanólico de Asiasarum heterotropoides radix	N.A	Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion	*in vitro*	Células tumorales KB ycélulas HEK293	Sobreexpresión de de Bax, caspasa-3 y -9 m, regulación a la baja de Bcl-2	71
Brucea javanica, Azadirachta indica, Typhonium flagelliforme	Extracto etanólico Brucea javanica, Azadirachta indica Typhonium flagelliforme	N.A	Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion	*in vitro*	Carcinomas escamocelulares orales KB y ORL-48	Se concluye que el extracto de Brucea sp. exhibió actividad citotóxica en células ORL-48 y su mecanismo de acción es a través de la apoptosis.	72
Cratoxylum Formosum Subsp. Pruniflorum Gogel	Extracto etanólico Teawdang	N.A	induccion de Apoptosis	*in vitro*	Carcinomas escamocelulares orales ORL-48 y ORL-136.	Tanto CME como CEE, a 200 µg de peso seco / mL, fueron citotóxicas para las líneas celulares de cáncer oral estudiadas. CEE inhibió significativamente ORL-48 y crecimiento ORL-136.	73
Fruta evodia Wu Zhu Yu	N.A	Evodiamina	induccion de Apoptosis-Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion	*in vitro*	Carcinomas escamocelulares orales lMC3 y HSC4	Induce apoptosis a través de la vía AKT.	74

Dianthus chinensis y Acalypha australis	ianthus chinensis (MEDC) y Acalypha australis L. (MEAL)	N.A	induccion de Apoptosis- Inhibición de la proliferacion	*in vitro*	Células cancerosas orales SCC-15 e YD-15.	Sobreexpreión de la proteína Sp1.	75
raíz de Cudrania tricuspidata	N.A	Isocudraxanthone K (IK)	induccion de Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion- Señalizacion- metastasis	*in- vitro*	celulas escamosas orales	Inhibidor de HIF-1α	76
Semilla de uva	Extracto etanólico de semilla de uva (GSE)	Resveratrol	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vivo*	Ratones hembra C57BL / 6 de seis semanas de edad	Modulación de la activación de AMPK	77
Tapirira guianensis Aubl	Extracto hicdroalcohólico de Tapirira guianensis Aubl.	N.A	induccion de Apoptosis- Inhibición de la proliferacion- metastasis	*in-vivo*	SCC14 Hipofaringe SCC25 Cavidad oral Fadu Hipofaringe HN13 Lengua	Sobrerexpresión de FAS y caspasa-3, y aumento de la PARP escindida.	63
Flavonoides, cumarinas, taninos, cetonas y otros compuestos sintéticos	N.A	regaliz-flavonoides Morus-Xantona-Terpenos-tetrapterol G-tetrapterol G-hojas de *Eriobotrya japonica*	induccion de Apoptosis	*in vitro*	Líneas celulares de fibroblastos gingivales (HGF) células pulpares (HPC) fibroblasto de ligamento periodontal (HPLF) carcinoma de células escamosas (HSC-2, HSC-3, HSC-4, NA, Ca9-22) carcinoma de glándulas (HSG)	N.A	32
Germen de trigo	N.A	extracto de germen de trigo (AVEMAR)	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion- metastasis/ migración celular	*in-vitro*	Línea celular de carcinoma escamocelular oral SCC-4	Inhibió la expresión de la metaloproteinasa de matriz (MMP) -2 y del activador del plasminógeno de uroquinasa (u-PA), pero no de la MMP-1 o la MMP-9	78
Gracilaria tenuistipitata	extracto acuoso de Gracilaria tenuistipitata (AEGT) y		induccion de Apoptosis- Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	Líneas celulares de carcinomas escamocelulares orales Ca9-22 y CAL 27	Aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumento del	79

	fraccione s particion adas butanólic as de AEGT (AEGT-pBuOH)					potencial de membrana mitocondrial	
alga S. robusta	Extractos metanólic os de Solieria robusta (MESR)	N.A	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	Líneas celulares de carcinomas escamocelulares orales Ca9-22 y CAL 27	Sobreexpresi ón de ROS y efectos de disfunción mitocondrial	80
Glycyrrhi za inflata	extracto alcalino de Glycyrrhi za inflata	N.A	induccion de Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion	*in-vitro*	línea celular HepG2, BGC-823 ,MCF-7,SCC-25,(NHOK),	N.A	81
Licopeno	N.A	Licopeno	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vivo*	Carcinoma en lengua	N.A	82
manzana	N.A	polifenoles de manzana (AP)	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	ACC-M	Regulación negativa de VEGFR-2 y activación de caspasa-3.	83
Gracilari a tenuistipi tata.	Extracto de alga fresca Gracilaria tenuistipi tata	N.A	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	OSCC humano Ca9-22	Inducción de ROS.	84
(Sophora tonkinen sis, Polygonu m bistorta, Prunella vulgaris, Sonchus arvensis L., Dictamn us dasycarp us y Dioscore a	(Sophora tonkinens is, Polygonu m bistorta, Prunella vulgaris, Sonchus arvensis L., Dictamnu s dasycarp us y Dioscorea	N.A	induccion de Apoptosis-Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion	*in-vivo*	Tejido tumoral en lengua inducido en ratones	Disminución de la expresión EGFR	91
Té verde	N.A	epigalocate quina-3-galato	induccion de Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion-metastasis	*in-vitro* *in-vivo*	(línea celular de cáncer oral), FaDu (línea celular del cáncer de la hipofaringe) y SNU-899 / SNU-1086 (línea celular del cáncer de la laringe)	Apoptosis vía caspasa-3 y PCNA. Reducción de la fosforilación de c-Met in vivo	86

					y la línea celular murina SCC VII / SF (línea celular de carcinoma de células escamosas)		
extractos de etanol de hojas de T. catappa (TCE)	extractos de etanol de hojas de T. catappa (TCE)	N.A	induccion de Apoptosis-Señalizacion-metastasis	*in-vitro*	células de cáncer oral SCC-4	N.A	87
Drynaria baronii, Angelica sinensis y Cornus officinalis Sieb	Extractos de Drynaria baronii, Angelica sinensis y Cornus officinalis Sieb	N.A	induccion de Apoptosis-Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	Normales: HGF, HPC, HPLF líneas celulares OSCC humanas (HSC-2, HSC-3, HSC-4, Ca9-22, NA) y la línea celular de glioblastoma humano (T98G) Líneas celulares leucémicas promielocíticas humanas HL-60) y leucemia humana de células T Virus I (HTLV-I) línea de células T humanas CD4-positivas, MT-4	inhibición de óxido nítrico NO y Producción de PGE2 por macrófagos activados.	88
Operculina turpethum	Extracto de Operculina turpathum (OTE)	N.A	induccion de Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion-Señalizacion-metastasis	*in-vitro*	líneas celulares de carcinoma (OSCC) a saber, (SCC-4, KB, SCC-9 y SCC-25)	Inhibición de NF-kB y COX-2. También detuvo el ciclo celular en G0 / G1 fase mediante la inhibición de la ciclina D1 y la apoptosis mediante la regulación positiva de P53 .	89
Scutellariae radix	Extracto Scutellariae radix	N.A	induccion de Apoptosis -señalizacion	*in-vitro*	Linea celular SCC-25	Apoptosis mediada por la activación de proteínas proapoptóticas y activacoón de la vía MAPK.	90

Myrciaria cauliflora	Extracto de Jaboticaba	N.A	induccion de Apoptosis- Inhibición de la proliferacion	*in-vitro*	ínea celular de carcinoma HSC-3	N.A	91
Uva	N.A	procianidina (SGP)	induccion de Apoptosis- Inhibición de la Proliferacion- Señalizacion- metastasis	*in-vitro*	Lineas celular: SCC-25 con gen p53 de tipo salvaje y células OEC-M1 con mutante	Vía p53	92

Tabla 1. *Efectos de los productos naturales.*

Efecto anti-proliferativo

En la presente revisión se encontró que diversos productos naturales presentan actividad antiproliferativa de las células tumorales, cada uno empleando diferentes mecanismos (tabla 1), por ejemplo, estudios realizados con el extracto hexánico de hojas de *Daphnites erythroxylum* (EDH) sobre la línea de carcinoma escamocelular oral (OSCC) SCC-9 mostraron que inhibe la proliferación celular mediante la detención del ciclo celular en la fase G1 asociado a un aumento en la expresión de inhibidores de CDK p21 y con una reducción en los niveles de las ciclinas D y E (55), en cambio, el extracto metanólico de hojas de *Imperata cylindrica* demostró que en la misma línea celular ejerce esta actividad al detener el ciclo celular en la fase G2 / M (58). En la línea celular KB, productos como el extracto metanólico de semillas de uva (*Vitis vinifera*), los extractos etanólicos de *Thymus caramanicus jalas*, *Brucea javanica, Azadirachta indica, Typhonium flagelliforme* y *Asiasarum heterotropoides radix*, mostraron tener un efecto antiproliferativo al inhibir el crecimiento y viabilidad de estas células; el primer extracto contiene compuestos bioactivos y es dependiente de la dosis y el tiempo para ejercer su efecto (52), el segundo contiene en gran porcentaje un polifenol llamado carvacrol que disminuye el potencial de membrana mitocondrial, activando más procesos que reducen la proliferación celular (60), el tercero por medio de un ensayo colorimétrico utilizando un tinte rojo neutro demostró su actividad (72) y el cuarto induce arresto celular en la fase S (71).

Otras vías utilizadas por los productos naturales para disminuir la proliferación celular anormal es la de NF-kB la cual es inhibida por el extracto de *Operculina turpathum*

(OTE), disminuyendo específicamente el crecimiento y la formación de colonias de células de OSCC dependiendo de la dosis (89), por otra parte , la mezcla herbal de seis plantas chinas (ATB) (*Sophora tonkinensis, Polygonum bistorta, Prunella vulgaris, Sonchus arvensis L., Dictamnus dasycarpus y Dioscorea*) inhibe la proliferación de células epiteliales en lesiones preneoplásicas al reducir la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR en células de OSCC (85). De la misma forma, en otra líneas celulares como HSC-3 y HSC-4, el Honokiol, compuesto aislado de árboles del género Magnolia (HNK), demostró un aumento en el efecto anti-proliferativo, evidenciado a través de cambios morfológicos y detección de fragmentación del ADN (65). En células HN4 y HN12 el *Isocudraxanthone K* (IK), inhibe la proliferación celular también dependiendo de la dosis y el tiempo, mostrando una mayor citotoxicidad en las células HN4 primarias (76), continuando, en las células Ca9-22 y CAL 27 el extracto etanólico de raíces de *Cryptocarya concinna* (MECCrt) y el extracto de alga fresca *Gracilaria tenuistipitata* (EEGT), evidenciaron una inhibición de la proliferación celular solo en Ca9-22 y al igual que los anteriores son dependientes de la dosis (57, 84). Paralelamente el extracto de *Danshen* inhibe fuertemente la proliferación y crecimiento de células OSCC mediante la detención del ciclo celular en la fase G0 / G1 en SAS, SCC25 y OEC-M1 (15), por su parte en el extracto de acetato de etilo, etanólico y metanólico de *Teawdang*, principalmente el extracto en acetato de etilo inhibe significativamente el crecimiento de líneas celulares de cáncer oral como ORL-48 y ORL-136 (73). Los productos naturales *Dianthus chinensis* (MEDC) y *Acalypha australis L*. (MEAL), inhiben el crecimiento celular en líneas celulares de cáncer oral como SCC-15 e YD-15 al disminuir la expresión de Mcl-1 y a su vez de la proteína de especificidad 1 (Sp1) puesto que Sp1 se sobreexpresa en tejidos tumorales activando y suprimiendo la expresión de varios oncogenes esenciales, así como genes implicados en funciones celulares, incluida la proliferación (75). Otros extractos encontrados que también cumplen dicha función anti-proliferativa son el extracto *Scutellariae radix* por medio de cambios en la localización del factor inductor de apoptosis (AIF) y citocromo C en células SCC-25 (90) y el extracto de hojas secas de *Davidia Tannins o Davidia involucrata Baill - Elagitanino* conocido como árbol de paloma o pañuelo que contiene el compuesto polifenólico

elagitanino, el cual muestra una potente citotoxicidad contra las líneas celulares cancerígenas orales por lo que causa una inhibición de la proliferación (61).

Asi mismo en cuanto a los extractos acuosos y etanólicos de hojas de *Carica papaya*, los resultados del estudio muestran que principalmente la quercetina afecta selectivamente la viabilidad de las células SCC25 en comparación con los fibroblastos gingivales humanos a los que no causa toxicidad, el mecanismo por el cual este flavonoide inhibió la proliferación de células SCC25 abarcó la detención del ciclo celular en fase G1 como la apoptosis por vía endógena (67). Para los extractos de *Drynaria baronii, Angelica sinensis* y *Cornus officinalis Sieb* (DB, AS, CO, respectivamente), se demostró que estos tres extractos mostraron una citotoxicidad muy débil contra las líneas celulares humanas de OSCC, además se encontró un nivel muy bajo de efecto estimulante del crecimiento en concentraciones más bajas (hormético) de estos extractos tanto en células normales como en células tumorales, en contraste con informes anteriores, concluyendo que el establecimiento de tiempos óptimos de tratamiento puede ser necesario para lograr el efecto hormético (88).

Efecto pro-apoptótico

El mayor efecto antitumoral encontrado en los extractos naturales evaluados en el contexto del CO es la inducción de apoptosis. La evaluación de la actividad pro-apoptótica en diferentes líneas celulares de CO se ha realizado empleando diferentes técnicas como ensayo de tunel, análisis de fragmentación de ADN, citometría de flujo, entre otras. De igual forma fueron varios los productos naturales que mostraron que sus compuestos y/o extractos presentaron efecto inductor de apoptosis, de estos, el extracto metanólico de semillas de uva (*Vitis vinifera)* y el extracto hexánico de hojas de *Daphnites erythroxylum* (EDH) además de disminuir la proliferación celular también inducen la apoptosis, uno en las células KB y el otro en células SCC-9 de OSCC respectivamente, aumentando la expresión de la enzima caspasa-3 (52, 55). El extracto de *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) y la resina de mastic gum (CMG) generan también un efecto pro-apoptótico tanto en células SAS como YD-10B, respectivamente (15, 69). El

extracto metanólico de *Kochia scoparia* (MEKS) de fruta seca presenta el mismo efecto en células de OSCC pero a diferencia de los dos anteriores activa caspasas vía p38 (56).

Otros mecanismos por los cuales es posible inducir apoptosis es gracias a la producción o señalización de especies reactivas de oxígeno (ROS), a su vez por la vía AMPK / mTOR, la despolarización de la membrana mitocondrial y la activación de caspasas inducidos por los extractos de semilla de uva (GSE) (64), los extractos metanólicos de *Solieria robusta* (MESR) (80) y el extracto de alga fresca *Gracilaria tenuistipitata* (EEGT) (84) en células Ca9-22, y las raíces de *Cryptocarya concinna hance* (MECCrt) en la línea celular anterior y CAL 27(57), además del extracto acuoso de nuez de *Areca catechu* (ANE) que a parte de su actividad pro-apoptótica podría funcionar como coadyuvante de la quimioterapia mostrando menos quimiosensibilidad al cisplatino y mejorando significativamente la toxicidad en las células de OSCC ya que aunque el cisplatino comúnmente conduce a efectos terapéuticos induciendo las vías apoptóticas, puede presentarse quimio-resistencia causando un fracaso de la quimioterapia con una toxicidad reducida para las células cancerosas (62). Otro producto natural que induce apotósis por las vías anteriormente mencionadas es el extracto acuoso *Gracilaria tenuistipitata* (AEGT) - butanol de AEGT (AEGT-pBuOH) en células de OSCC (79), la curcumina (CUR), dimetoxi curcumina (DMC) y bisdemetoxicurcumina (BDMC) que además induce autofagia en células SAS (70), de igual forma los extractos de *Scutellariae radix* en células SCC-25 (90) y por último el extracto de semilla de uva (GSE) combinado con resveratrol (Res) (77).

Sumado a esto, se han evaluado más extractos naturales que han mostrado funciones pro-apoptóticas, aunque cada uno se ha estudiado de manera independiente, actúan con un mecanismo similar que corresponde a la sobreexpresión y activación de los marcadores de apoptosis de la vía de señalización extrínseca de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), caspasa 3 y Fas, entre los que se encuentran el extracto hidroalcohólico de hojas de *Tapirira guianensis* (63), el extracto de *Tapirira guianensis Aubl* (63), polifenoles del té kuding (68) y polifenoles de manzana (AP), este último además regula negativamente el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR-2) en células tumorales (83), lineas de células HNSCC, células cancerosas

BcaCD885 y células metastásicas de carcinoma adenoide quístico (ACC), respectivamente. Productos como el extracto metanólico de *Impatiens balsamina L.* (MEIB) en células HSC-4 y el extracto de semilla de Jaboticaba en células HSC-3, mostraron un potente efecto en dichas células debido a la disminución en la expresión de la proteína survivina por medio de YM155 (inhibidor de la survivina) (59, 91). El extracto alcalino de *Glycyrrhiza inflata*, polisacárido homogéneo del extracto alcalino de G. inflata 1 (GIAP1), a diferencia de los demás disminuye la relación Bax / Bcl-2, interrumpe el potencial de membrana mitocondrial (MMP) y causa la liberación del citocromo C al citosol, de igual manera desencadena la activación de capasa-3 y caspasa-9, así como la degradación de PARP (30). Aún cuando la evodiamina es similar al degradar PARP y activar caspasa-3, cambia su mecanismo de acción al disminuir luego la expresión de leucemia mieloide celular 1 (Mcl-1) en la modificación transcripcional, y dicha reducción de Mcl-1 aumenta la expresión de Bax y Bax fosforilado, lo que conlleva a la inducción de apoptosis (74). Por otra parte, el resveratrol parece inducir muerte celular apoptótica y autofágica, provocando rupturas del ADN y formando orgánulos vesiculares ácidos (AVO) y vacuolas autofágicas en células de cáncer oral humano (CAR) (87).

Efecto inhibitorio de invasión y migración

Además de los efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos, existen extractos naturales que tienen efectos anti-invasivos y anti-migratorios de células tumorales orales, que aunque no se han descritos sus mecanismos específicos, aseguran que se convierten en potenciales agentes terapéuticos o quimiopreventivos, como es el caso de el extracto de etanol de hojas de *Terminalia catappa L* (TCE) quien inhibe varios pasos esenciales de migración e invasión de células SCC-4 (87), así como el compuesto procianidina (SGP) de la uva que presenta un importante papel inhibiendo la invasión y migración en células OSCC (92).

Trabajos realizados con la proantocianidina, compuesto polifenólico de la semilla de la uva, dejan claro su papel en la inhibición de proceso invasivo de células tumorales

orales , el cual disminuye la migración e invasión de las células Tca8113 del carcinoma de células escamosas de lengua (TSCC) , por medio de la inhibición de la vía de señalización Akt / NF-κB (54). Otro producto natural, el extracto de germen de trigo (AVEMAR) inhibe significativamente los pasos esenciales de metástasis, incluyendo la migración y la invasión de las células SCC-4, disminuyendo la expresión de la metaloproteinasa de matriz (MMP) -2 y el activador del plasminógeno de uroquinasa (u-PA) (78). Los últimos dos extractos encontrados dentro de esta revisión con efectos anti-invasivos fueron estudiados en diferentes líneas celulares. Uno de estos es el licopeno del tomate, donde en un modelo utilizando 4-NQO que es un inductor de carcinogénesis de lengua, se evidenció que tiene capacidad de prevenir los tumores y ejercer un efecto anti-invasivo generando un aumento de la inmunoexpresión de la molécula de adhesión dependiente de calcio epitelial (E-cadherina) y el complejo de β-catenina, estas moléculas juegan un papel crítico en el contacto epitelial célula-célula y en el mantenimiento de uniones intercelulares; se ha reportado que la reducción de la adhesión celular de este complejo está asociado con el desarrollo de tumores, por lo tanto con dicho aumento el licopeno preserva el papel fundamental de estas en la adhesión celular y en el mantenimiento de la polaridad epitelial normal (82). De igual modo el compuesto epigalocatequina-3-galato (EGCG) de la uva, controla la invasión no deseada de las células dado que inhibe significativamente el crecimiento del tumor inducido por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y la invasión en líneas celulares de cáncer oral a través de la supresión de la señalización HGF / c-Metcamino (86).

Conclusiones

Los resultados de esta revisión indican que existen diferentes extractos y/o compuestos naturales que tienen efectos sobre las celulas de cancer oral mediante diferentes mecanismos como la inducción de apoptosis, en la cual hay fragmentación del DNA, y activación de caspasas, inhibición de la proliferación de células tumorales orales por medio del arresto del ciclo celular en las fases G1 y G2, e inhibición de la migración e invasión en células del carcinoma escamocelular entre otros. De los productos naturales encontrados el más evaluado y con un potencial anti-tumoral

importante fue la uva (*Vitis vinifera)* ya sean sus extractos o compuestos que inducen apoptosis, inhibición de la proliferación, inhibición de la migración e inhibición de la invasión de diferentes líneas de carcinomas escamocelulares.

Las investigaciones en la búsqueda de productos naturales con efectos anti-tumorales en cáncer oral aún son recientes y se encuentran en sus primeras fases, esto crea la necesidad de ampliar y profundizar en dichas investigaciones, que en su gran mayoría se encuentran en las fases experimentales *in vitro*, y de esta forma requiriendo que se escalen a estudios *in vivo* en modelos animales que simulan mejor las condiciones fisiológicas de los tumores orales.

La concepción actual del desarrollo del cáncer ya no solo involucra los mecanismos por los cuales una célula prolifera anormalmente, sino también el papel crucial del sistema inmune en la eliminación de células tumorales. En este contexto, es importante dirigir los esfuerzos en la evaluación del potencial inmunoterapéutico o inmunomodulador de productos naturales, los cuales sirvan para repotenciar los mecanismos anti-tumorales del sistema inmune para que este realice su trabajo natural de eliminar los tumores. Siendo este un concepto relativamente nuevo en el tratamiento de cáncer, aún son muy limitados los trabajos que evalúen el potencial inmunoterapéutico de productos naturales en cáncer oral, razón por la cual no hubo documentación al respecto en este trabajo. Por tanto, este aspecto es una las perspectivas más importantes en esta área de investigación.

7. Conclusiones

Los resultados de esta revisión indican que existen diferentes extractos y/o compuestos naturales que tienen efectos sobre las celulas de cancer oral mediante diferentes mecanismos como apoptosis; en la cual hay fragmentación del DNA, y activación de caspasas, proliferación; en la cual hay arresto del ciclo celular en fase G1 y G2, e inhibición de la migración e invasión en células del carcinoma escamocelular entre otros. De los productos naturales encontrados el más evaluado y a que su vez demostró tener mayor potencial antitumoral fue la uva "*Vitis vinifera"* ya sea en extracto y/o compuesto produciendo apoptosis, inhibición de la proliferación, inhibición de la migración e inhibición de la invasión.

La documentación actual sobre los productos naturales y su efecto en células de cáncer oral es limitada y el tipo de estudio en su mayoría es in-vitro, esto crea la necesidad de profundizar la investigación de los productos naturales ya teniendo blancos definidos como la uva "*Vitis vinifera"* entre otros y progresar a un tipo de estudio in-vitro determinando un modelo animal óptimo para el cáncer oral. La concepción actual del desarrollo de la célula tumoral no solo involucra los mecanismos por los cuales la célula prolifera, sino que también tiene un papel crucial sistema inmune en el proceso salud-enfermedad determinando si la afección continua, se detiene o se elimina. En este sentido es importante potenciar esta área para no solo tratar de de eliminar el tumor sino potenciar el sistema inmune encontrar productos que potencien la actividad antitumoral del sistema inmune.

8. Expresión de gratitud

Este estudio fue realizado gracias al apoyo y generosa colaboración de los doctores David Diaz, Andres Cardona, Sandra Perdomo y Gloria Lafaurie, Gracias a la Universidad el Bosque.

9. Propiedad intelectual

Las denominadas redes digitales, fruto de la combinación de la informática y las telecomunicaciones, no sólo son una novedosa herramienta para la transmisión de datos e información, sino que marcaron el inicio de una nueva sociedad, la denominada sociedad de la información, lo que está causando alteraciones en las relaciones económicas, políticas, sociales y culturales, y está incidiendo definitivamente en el desarrollo de las naciones: "estas superautopistas de la información -o más exactamente, redes de inteligencia distribuida-permitirán compartir la información, conectar y comunicar a la comunidad global…la Infraestructura Global de la Información es el prerrequisito esencial para el desarrollo sostenido".

La tecnología digital que permite la transmisión de información a costos más bajos y de manera más veloz, comparados con los medios tradicionales, hace posible la comunicación interactiva entre millones de usuarios conectados a la red. En razón a que gran parte de la información que circula a través de las redes digitales, está constituida por obras protegidas por el derecho de autor, la comunidad internacional ha volcado su atención sobre las adecuaciones que debe emprender el derecho de autor, de manera que sea el sistema apto para responder a los desafíos que las tecnologías de la comunicación y la información le han planteado, con el fin de garantizar la libre circulación de bienes culturales, su divulgación y acceso, y a la vez, asegurar a los autores y demás titulares de derechos una protección adecuada a sus obras y a las inversiones en su producción.

9.1 derechos de autor

Se hace imperativa una respuesta legislativa, acorde con el marco internacional que al efecto ha establecido el Tratado de la Organización Mundial de la Propiedad intelectual "OMPI" de 1996 sobre Derecho de Autor –TODA- para la adecuada protección de las obras en el entorno digital.

9.2 Implicaciones para el derecho de autor de nuevas creaciones y de nuevos derechos

Todos estos avances de la tecnología digital tienen sus implicaciones para el derecho de autor, que aún no se acaban de conocer con certeza, en razón a la dinámica misma de la tecnología. El libro es quizás uno de los sectores más afectados por las nuevas tecnologías y que ha traído mayores repercusiones para el derecho de autor, en razón a que otros sectores ya habían experimentado y solucionado los problemas derivados de su divulgación a través de soportes intangibles, mientras que el libro todavía no lo ha hecho.

Existen los sistemas anti-copia, que justamente impiden copiar una obra; los sistemas de acceso, para garantizar la seguridad y adecuado acceso a la información y a los contenidos protegidos, como la criptografía, la firma digital, el sobre electrónico; los sistemas de marcado y tatuaje, en los que se inscribe cierta información en un código digital, como la marca de agua.

En relación con este tema, la normativa internacional a través de los Tratados Internet ha establecido la obligación para los Estados miembros de proporcionar protección jurídica adecuada y recursos jurídicos efectivos contra la acción de eludir las medidas tecnológicas efectivas que sean utilizadas por los autores en relación con el ejercicio de sus derechos en virtud del presente Tratado o del Convenio de Berna y que, respecto de sus obras, restrinjan actos que no estén autorizados por los autores concernidos o permitidos por la Ley.

En este propósito de garantizar una efectiva protección de las obras en el entorno digital, la gestión colectiva de derechos de autor adecuada a este mundo digital podrá, mediante la aplicación de dispositivos de identificación y rastreo de obras, controlar su uso de las obras a través de las transmisiones digitales.

El derecho de autor, como derecho de propiedad sui generis, tiene una función social que se ha expresado a través de los casos en que se restringe su ejercicio exclusivo, en aras de alcanzar propósitos de orden educativo, cultural y de información.

Los casos de libre utilización pretenden crear un equilibrio entre el derecho de autor y el derecho a la cultura, a la educación, a la información, los cuales deben enmarcarse dentro de parámetros internacionales, conocidos como usos honrados, en razón a que su uso masivo a nivel universal causaría graves perjuicios a la producción y comercialización de bienes intelectuales. Estos casos de libre utilización deben ser expresamente establecidos en la ley y son de interpretación restrictiva.

Esto significa que la libre utilización de obras en el entorno digital con fines de enseñanza y las establecidas para las bibliotecas deberán revisarse para establecer si deben ser ampliadas en el entorno digital o no, para adecuarse a los parámetros internacionales señalados por el TODA en su artículo 10, según los cuales debe tratarse de casos especiales, que no atenten contra la normal explotación de la obra y no causen un perjuicio injustificado a los intereses del autor. En qué casos la digitalización, el almacenamiento o la transmisión digital de fondos bibliográficos, o de material educativo, está permitida y en qué casos no lo está.

Desde las técnicas analógicas ya se anotaba que no se justificaba más como caso de restricción al derecho exclusivo del autor. Evidentemente las técnicas digitales agravan la situación puesto que, como lo afirma André Lucas se aumenta la oferta y mejora la calidad hasta tal punto que es de temer que, gracias a la difusión de las técnicas digitales, al autor no le quede ya nada que explotar, agregamos: si no se controla su explotación a través de los mismos medios tecnológicos que pueden permitir un seguimiento riguroso de la explotación de obras. Mantener la copia privada como libre reproducción no tiene justificación alguna en el ámbito digital,

donde tendría un impacto mucho más negativo para la economía, en razón a que su difusión sería muy superior.

10. Referencias Bibliográficas

1. Brabyn P , Naval P, Zylberberg P, Munoz-Guerra M. Oral squamous cell carcinoma after dental implant treatment. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial Volume 40, Issue 4, 2018, Pages 176-186

2. Kademanii, D., Bell, R. B., Schimitd, B. L., Blanchaert, R., Fernandes, R., Lambert et al. Oral and Maxillofacial Surgeons Treating Oral Cancer: A Preliminary Report From the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Task Force on Oral Cancer. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008;66(10):2151-2157.

3. Enrique Jané-Salas, José López-López, Xavier Roselló-Llabrés,Oscar-Francisco Rodríguez-Argueta ,Eduardo Chimenos-Küstner. Relationship between oral cancer and implants: clinical cases and systematic literature review Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 1;17 (1):e23-8.

4. Isaäc van der Waal 1, Remco de Bree 2, Ruud Brakenhoff 2, Jan-Willem Coebergh. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 1;16 (3):e300-5.

5. Kademani, D. oral cancer. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(7):878-887.

6. Malik UU, Zarina S, Pennington SR. Oral squamous cell carcinoma: Key clinical questions, biomarker discovery, and the role of proteomics.Arch Oral Biol. 2016 Mar;63:53-65

7. CHHER, T., HAK, S., KALLARAKKAL, T. G., DURWARD, C., RAMANATHAN, A., GHANI et al Prevalence of oral cancer, oral potentially malignant disorders and other oral mucosal lesions in Cambodia ETHNICITY & HEALTH, 2016.

8. Uzma Urooj Malika b, Shamshad Zarinaa, Stephen R. Penningtonb. Oral squamous cell carcinoma: Key clinical questions, biomarker discovery, and the role of proteomics. Archives of Oral Biology Volume 63, 2016, Pages 53-65.

9. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, Amaya S, Díaz-Báez D. Human papilloma virus: An etiological and prognostic factor for oral cancer? J Investig Clin Dent. 2018(2):e12313.

10. Williams J, Chen Y, Rubin P, Finkelstein J, Okunieff P. The biological basis of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13(3):182-8.

11. Herrera Herrera A., Díaz Caballero A., Herrera Barrios F., Fang Mercado L.C. Osteoradionecrosis like radiotherapy´s sequel. Av Odontoestomatol vol.28 no.4 Madrid. 2012

12. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. Cancer. 1972;30(5):1147-53.

13. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. Aust Dent J. 2001;46(3):174-82.

14. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. Aust Dent J. 2001;46(2):88-94.

15. Ruhlmann CH, Iversen TZ, Okera M, Muhic A, Kristensen G, Feyer P. Multinational study exploring patients' perceptions of side-effects induced by chemo-radiotherapy. Radiother Oncol 2015 Nov;117(2):333-337

16. Mitchell N, O'Connell D, Cotn D, Harris J, Biron V, Nesbitt M, et al. Depression as a predictor of postoperative functional performance status (PFPS) and treatment adherence in head and neck cancer patients: a prospective study. Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2015 Sep 18,;44(1)

17. Wang H, Khor TO, Shu L, Su Z, Fuentes F, Lee J, et al. Plants vs. cancer: a review on natural phytochemicals in preventing and treating cancers and their druggability. Anticancer Agents Med Chem 2012 Dec;12(10):1281-1305.

18. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ.New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape.Curr Opin Immunol. 2014;27:16-25.
19. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet J, Jernal A. Global cancer statics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65:87–108
20. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30.
21. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2018 [cited 3 November 2018]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=3&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
22. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray f. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012.CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):51-64.
23. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, Forouzanfar T. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:115-127.
24. Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, Pawlita M, Tim Waterboer, Martin RM, May M, Ness AR. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. Int J Cancer. 2018 Apr 1
25. Cohen N, Fedewa S, Chen A. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2018 Aug 2. pii: S1042-3699(18)
26. D'souza S, Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: An overview. Biomed Pharmacother. 2018 Aug 3;107:72-80.

27. Tanaka T , Ishigamori R. Understanding Carcinogenesis for Fighting Oral Cancer. J Oncol. 2011; 2011: 603740.
28. Masakatsu Fukuda, Yoshihiro Ohmori ,Hideaki Sakashita. The Role of Tumor Microenvironment in Oral Cancer.In: Biswas S, editor. Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells. InTech; 2012.
29. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, Luginbuhl A, Bar-ad V, Pribitkin E, et al.Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. Semin Oncol. 2014;41:217–234.
30. Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. Cancer Cell Int. 2013;13:31
31. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat Rev Cancer. 2006;6:924–935
32. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100:57–70
33. Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. EMBO Rep. 2014;15:1243–1253.
34. César Rivera, Essentials of oral cancer.Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(9): 11884–11894.
35. Voltzke KJ, Lee YA, Zhang ZF, Zevallos JP, Yu GP, Winn DM, et al. Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium.. Cancer Causes Control 2018 /07/01;29(7):619-630.
36. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. CA Cancer J Clin. 2015 Sep-Oct;65(5):401-21.
37. Sara gandini Edoardo Botteri Simona yodice Mathieu Boniol Albert B. Lowenfels Patrick Maisonneuve, et al.Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. Int. J. Cancer:122,155–164 (2008)'2007 Wiley-Liss, Inc.
38. Manuela Marron, Paolo Boffetta, Zuo-Feng Zhang,David Zaridze, Victor Wünsch-Filho, Deborah M Winn, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. Int J Epidemiol. 2010 ; 39(1): 182–196.

39. Renata Abrahao, Devasena Anantharaman, Valerie Gaborieau , Behnoush Abedi-Ardekani , Pagona Lagiou, Areti Lagiou, et al. The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study.Int. J. Cancer: 143, 32–44 (2018)
40. **O**mura K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol (2014) 19:423–430
41. Vidal L, Aharon I, Limon D,Cohen E, Popovtzer A. Role of Induction Chemotherapy Prior to Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Cancer—Systematic Review and Meta-analysis.Cancer J 2017;23: 79–83
42. Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita S, Tanaka H, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. Cancer Sci. 2017 Jan; 108(1): 91–100.
43. Marur S, Forastiere A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016 Mar;91(3):386-96
44. Lin S , Fu Y ,Tsai MJ, Cheng H, Weng CH. Natural Compounds from Herbs that can Potentially Execute as Autophagy Inducers for Cancer Therapy Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1412
45. Piao L, Mukherjee S, Chang Q, Xie X, Li H, Castellanos M, Banerjee P, Iqbal H, Ivancic R, Wang X, Teknos T, Pan Q. TriCurin, a novel formulation of curcumin, epicatechin gallate, and resveratrol, inhibits the tumorigenicity of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2017 Sep 1; 8(36): 60025–60035.
46. Hu A, Huang JJ, Li RL, Lu ZY, Duan JL, Xu WH, Chen XP, Fan JP. Curcumin as therapeutics for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma by activating SIRT1. Sci Rep. 2015 Aug 24;5:13429.
47. Chang CH , Lee CH , Lu CH , Tsai F, Hsu Y, Tsao J , Juan Y , Chiu H , Yang J, Wang CH. Resveratrol-induced autophagy and apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells: A key role of AMPK and Akt/mTOR signaling. Int. J. Oncol.2017, 50: 873-882

48. Masuelli L, Di Stefano E, Fantini M, Mattera R, Benvenuto M, Marzocchella L, Sacchetti P, Focaccetti C, Bernardini R, Tresoldi L, Izzi V, Mattei M, Frajese G, Lista F, Modesti A, Bei R. Resveratrol potentiates the in vitro and in vivo anti-tumoral effects of curcumin in head and neck carcinomas. Oncotarget. 2014 Nov; 5(21): 10745–10762.
49. Lasso P, Gomez-Cadena A, Urueña C, Donda A, Martinez-Usatorre A, Barreto A. Prophylactic vs. Therapeutic Treatment With P2Et Polyphenol-Rich Extract Has Opposite Effects on Tumor Growth. Front Oncol 2018;8.
50. Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L, Frajese GV, Tresoldi I, Modesti A, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. Int J Mol Sci. 2015 24;16(5):9236-82.
51. Bhattacharya S, Muhammad N, Steele R, Peng G, Ray RB. Immunomodulatory role of bitter melon extract in inhibition of head and neck squamous cell carcinoma growth.Oncotarget, Vol. 7, No. 22
52. Aghbali , Hosseini SV, Delazar A, Gharavi NK, Shahneh FZ, Orangi M,et al, Induction of apoptosis by grape seed extract (Vitis vinifera) in oral squamous cell carcinoma. Bosn J Basic Med Sci. 2013(3):186-91.
53. Chang CH, Lee CY, Lu CC, Tsai FJ, Hsu YM, Tsao JW, Juan YN, Chiu HY et al, Resveratrol-induced autophagy and apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells: A key role of AMPK and Akt/mTOR signaling.Int J Oncol. 2017 50(3):873-882.
54. Yang N, Gao J, Cheng X, Hou C, Yang Y, Qiu Y et al, Grape seed proanthocyanidins inhibit the proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells through suppressing the protein kinase B/nuclear factor-κB signaling pathway. Int J Mol Med. 2017 ;40(6):1881-1888.
55. Elias ST, Macedo CC2 Simeoni LA, Silveira D, Magalhães PO, Lofrano-Porto A, et al, Cytotoxic effect of Erythroxylum daphnites extract is associated with G1 cell cycle arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma. Cell Cycle. 2016;15(7):948-56

56. Han HY, Lee HE, Kim HJ, Jeong SH, Kim JH, Kim H. et al, Kochia scoparia induces apoptosis of oral cancer cells in vitro and in heterotopic tumors.J Ethnopharmacol. 2016;192:431-441
57. Huang HW, Chung YA, Chang HS, Tang JY, Chen IS, Chang HW. Antiproliferative effects of methanolic extracts of Cryptocarya concinna Hance roots on oral cancer Ca9-22 and CAL 27 cell lines involving apoptosis, ROS induction,and mitochondrial depolarization. ScientificWorldJournal. 2014;2014:180462.
58. Keshava R(1), Muniyappa N, Gope R, Ramaswamaiah AS.Anti-Cancer Effects of Imperata cylindrica Leaf Extract on Human Oral Squamous Carcinoma Cell Line SCC-9 in Vitro.Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(4):1891-8.
59. Shin JA, Ryu MH, Kwon KH3 Choi B, Cho SD. Down-regulation of Akt by methanol extracts of I mpatiens balsamina L. promotes apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cell lines. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2015, vol. 44, no 6, p. 420-428.
60. Fekrazad R, Afzali M,, Pasban-Aliabadi H, Esmaeili-Mahani S,, Aminizadeh M, Mostafavi A et al.. Cytotoxic Effect of Thymus caramanicus Jalas on Human Oral Epidermoid Carcinoma KB Cells. Braz Dent J. 2017 (1):72-77.
61. Shimozu Y, Kimura Y, Esumi A, Aoyama H, Kuroda T, Sakagami H et al.. Ellagitannins of Davidia involucrata. I. Structure of Davicratinic Acid A and Effects of Davidia Tannins on Drug-Resistant Bacteria and Human Oral Squamous Cell Carcinomas.Molecules. 2017; 22(3).
62. Zhi Xu, Chun-Ming Huang, Zhe Shao, Xiao-Ping Zhao, Meng Wang, Ting-Lin Yan, et al. Autophagy Induced by Areca Nut Extract Contributes to Decreasing Cisplatin Toxicity in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells: Roles of Reactive Oxygen Species/AMPK Signaling. Int J Mol Sci. 2017 (3): 524.
63. Silva-Oliveira RJ, Lopes GF, Camargos LF, Ribeiro AM, Santos FV, Severino RP, Tapirira guianensis Aubl. Extracts Inhibit Proliferation and Migration of Oral Cancer Cells Lines. Int J Mol Sci. 2016;17(11).
64. Ching-Yu Yen, Ming-Feng Hou, Zhi-Wen Yang, Jen-Yang Tang, Kun-Tzu Li, Hurng-Wern Huang, et al. Concentration effects of grape seed extracts in anti-oral

cancer cells involving differential apoptosis, oxidative stress, and DNA damage. BMC Complement Altern Med. 2015; 15: 94.

65. Chen XR, Lu R, Dan HX, Liao G, Zhou M, Li XY, et al. Honokiol: a promising small molecular weight natural agent for the growth inhibition of oral squamous cell carcinoma cells. Int J Oral Sci. 2011(1):34-42.
66. Yang CY, Hsieh CC, Lin CK, Lin CS, Peng B, Lin GJ, et al. Danshen extract circumvents drug resistance and represses cell growth in human oral cancer cells. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):555
67. Nguyen TT, Parat MO, Hodson MP, Pan J, Shaw PN, Hewavitharana AK. Chemical Characterization and in Vitro Cytotoxicity on Squamous Cell Carcinoma Cells of Carica papaya Leaf Extracts. Toxins (Basel). 2015;8(1).
68. Zhao X, Pang L, Li J, Song JL, Qiu LH. Apoptosis inducing effects of Kuding tea polyphenols in human buccal squamous cell carcinoma cell line BcaCD885. Nutrients. 2014;6(8):3084-100.
69. Li S, Cha IH, Nam W. Chios mastic gum extracts as a potent antitumor agent that inhibits growth and induces apoptosis of oral cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(7):1877-80.
70. Hsiao YT, Kuo CL, Chueh FS, Liu KC, Bau DT5, Chung JG. Curcuminoids Induce Reactive Oxygen Species and Autophagy to Enhance Apoptosis in Human Oral Cancer Cells. Am J Chin Med. 2018;46(5):1145-1168.
71. Guo HF, Wang MH. Dichloromethane fraction of Asiasarum heterotropoides induces S phase arrest and apoptosis in KB oral epithelial carcinoma cells.Biomed Pharmacother. 2017;89:559-564.
72. Majid MZ, Zaini ZM, Razak FA. Apoptosis-inducing effect of three medicinal plants on oral cancer cells KB and ORL-48.ScientificWorldJournal. 2014;2014:125353.
73. Promraksa B, Daduang J, Chaiyarit P, Tavichakorntrakool R, Khampitak T, Rattanata N,et al. Cytotoxicity of Cratoxylum Formosum Subsp. Pruniflorum Gogel Extracts in Oral Cancer Cell Lines.Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(16):7155-9.

74. Sachita K, Kim Y, Yu HJ, Cho SD, Lee JS. In Vitro Assessment of the Anticancer Potential of Evodiamine in Human Oral Cancer Cell Lines. Phytother Res. 2015(8):1145-5.
75. Shin JA1, Kim JJ, Choi ES, Shim JH, Ryu MH, Kwon KH, In vitro apoptotic effects of methanol extracts of Dianthus chinensis and Acalypha australis L. targeting specificity protein 1 in human oral cancer cells.Head Neck. 2013 Jul;35(7):992-8.
76. Shin MR, Lee HJ, Kang SK, Auh QS, Lee YM, Kim YC,et al. Isocudraxanthone K induces growth inhibition and apoptosis in oral cancer cells via hypoxia inducible factor-1α.Biomed Res Int. 2014;2014:934691.
77. Shrotriya S, Tyagi A, Deep G, Orlicky DJ, Wisell J, Wang XJ,et al.Grape seed extract and resveratrol prevent 4-nitroquinoline 1-oxide induced oral tumorigenesis in mice by modulating AMPK activation and associated biological responses.Mol Carcinog. 2015(4):291-300.
78. Yang MD, Chang WS, Tsai CW, Wang MF, Chan YC, Chan KC,et al. Inhibitory Effects of AVEMAR on Proliferation and Metastasis of Oral Cancer Cells.Nutr Cancer. 2016;68(3):473-80.
79. Yeh CC, Li KT, Tang JY, Wang HR, Liu JR, Huang HW, et al. Butanol-Partitioned Extraction from Aqueous Extract of Gracilaria tenuistipitata Inhibits Cell Proliferation of Oral Cancer Cells Involving Apoptosis and Oxidative Stress. DNA Cell Biol. 2016;35(5):210-6.
80. Yen YH, Farooqi AA, Li KT, Butt G, Tang JY, Wu CY. Methanolic extracts of Solieria robusta inhibits proliferation of oral cancer Ca9-22 cells via apoptosis and oxidative stress. Molecules. 2014;19(11):18721-32.
81. Zeng G, Shen H, Tang G, Cai X, Bi L, Sun B, et al. A polysaccharide from the alkaline extract of Glycyrrhiza inflata induces apoptosis of human oral cancer SCC-25 cells via mitochondrial pathway.Tumour Biol. 2015;36(9):6781-8.
82. El-Rouby DH. Histological and immunohistochemical evaluation of the chemopreventive role of lycopene in tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. Arch Oral Biol. 2011 ;56(7):664-71.

83. Chao-QunZheng, BinQiao, Mia Wang,QianTaoa. Mechanisms of apple polyphenols-induced proliferation inhibiting and apoptosis in a metastatic oral adenoid cystic carcinoma cell line. Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2013) 29, 239e245.
84. Yeh CC, Tseng CN, Yang JI, Huang HW, Fang Y, Tang JY, Antiproliferation and induction of apoptosis in Ca9-22 oral cancer cells by ethanolic extract of Gracilaria tenuistipitata.Molecules. 2012 ;17(9):10916-27.
85. Wang Y, Yao R, Gao S, Wen W, Du Y, Szabo E, Chemopreventive effect of a mixture of Chinese Herbs (antitumor B) on chemically induced oral carcinogenesis.Mol Carcinog. 2013;52(1):49-56.
86. Koh YW, Choi EC, Kang SU, Hwang HS, Lee MH, Pyun J,et al. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits HGF-induced progression in oral cavity cancer through suppression of HGF/c-Met.J Nutr Biochem. 2011(11):1074-83.
87. Yang SF, Chen MK, Hsieh YS, Yang JS, Zavras AI, Hsieh YH,et al. Antimetastatic effects of Terminalia catappa L. on oral cancer via a down-regulation of metastasis-associated proteases.Food Chem Toxicol. 2010;48(4):1052-8.
88. Chu Q, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Wang Q,et al. Antitumor potential of three herbal extracts against human oral squamous cell lines. Anticancer Res. 2009 (8):3211-9.
89. Arora R, Bharti V, Gaur P, Aggarwal S, Mittal M, Das SN.Operculina turpethum extract inhibits growth and proliferation by inhibiting NF-κB, COX-2 and cyclin D1 and induces apoptosis by up regulating P53 in oral cancer cells. Arch Oral Biol. 2017;80:1-9.
90. Choi BB, Choi JH, Park SR, Kim JY, Hong JW, Kim GC.Scutellariae radix induces apoptosis in chemoresistant SCC-25 human tongue squamous carcinoma cells.Am J Chin Med. 2015;43(1):167-81.
91. Wang, W-Hung, Tyan, Y-Chang, Chen, Z-Shiow,et al. Evaluation of the antioxidant activity and antiproliferative effect of the jaboticaba (Myrciaria cauliflora) seed extracts in oral carcinoma cells. Biomed Research International 2014: 185946-185946.

92. Lin YS, Chen SF, Liu CL, Nieh S. The chemoadjuvant potential of grape seed procyanidins on p53-related cell death in oral cancer cells. J Oral Pathol Med. 2012;41(4):322-31.
93. Horii H, Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda JY, Shirataki Y. Induction of non-apoptotic cell death in human oral squamous cell carcinoma cell lines by Rhinacanthus nasutus extract.In Vivo. 2012;26(2):305-9.
94. Masuda Y, Suzuki R, Sakagami H, Umemura N, Ueda JY, Shirataki Y. Induction of non-apoptotic cell death by Odontioda Marie Noel 'Velano' extracts in human oral squamous cell carcinoma cell lines.In Vivo. 2012;26(2):265-9.
95. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2019 [cited 15 January 2019]. Available from: https://www.who.int/topics/cancer/es/
96. Ninggang Yang , Jing Gao , Xin Cheng , Cuilan Hou , Yaya Yang , Yanxin Qiu. Et al. Grape seed proanthocyanidins inhibit the proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells through suppressing the protein kinase B/nuclear factor-κB signaling pathway. Int J Mol Med. 2017 ; 40(6): 1881–1888.
97. Jané-Salas E, López-López J, Roselló-Llabrés X, Rodríguez-Argueta OF, Chimenos-Küstner E. Relationship between oral cancer and implants: clinical cases and systematic literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 1;17(1):e23-8.
98. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncology. 2009;45(4-5):309-316.
99. Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas V.Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain.Oral Oncol. 2000 Mar;36(2):170-4.
100. Shigeishi H, Sugiyama M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med Res. 2016 ;8(10):721-9.
101. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):781-9.

102. t WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988;48:3282—3287.
103. Tuyns AJ, Raymond L. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 1988;41:483—491.
104. Wright GD. Opportunities for natural products in 21st century antibiotic discovery. Nat Prod Rep. 2017 1;34(7):694-701.
105. Yao H, Liu J, Xu S, Zhu Z, Xu J.The structural modification of natural products for novel drug discovery.Expert Opin Drug Discov. 2017;12(2):121-140.
106. Avato P, Migoni D, Argentieri M, Fanizzi FP, Tava A.Activity of Saponins from Medicago species Against HeLa and MCF-7 Cell Lines and their Capacity to Potentiate Cisplatin Effect.Anticancer Agents Med Chem. 2017;17(11):1508-1518.
107. Rayan A, Raiyn J, Falah M.Nature is the best source of anticancer drugs: Indexing natural products for their anticancer bioactivity.PLoS One. 2017 9;12(11):e0187925.
108. Majumder D, Das A, Saha C.Catalase inhibition an anti cancer property of flavonoids: A kinetic and structural evaluation. Int J Biol Macromol. 2017;104(Pt A):929-935.
109. Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L.Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'.J Ethnopharmacol. 2006 Jul 19;106(3):290-302.
110. 8. Biotechnology Advances | Vol 33, Issue 8, Pages 1503-1924 (December 2015) | ScienceDirect.com [Internet]. Sciencedirect.com. 2019 [cited 16 January 2019]. Available from: https://www.sciencedirect.com/journal/biotechnology-advances/vol/33/issue/8.

111. Laza Loaces, D., Rodríguez Luis, I. Y Sardiña Cabrera, G .Descubrimiento y desarrollo de agentes anticancerígenos derivados de plantas medicinales. Rev Cubana Plant Med v.8 n.3. 2003.
112. Dianelis Pascual Casamayor, Yaima Esperanza Pérez Campos, Ivette Morales Guerrero, Ivet Castellanos ColomaI, Eugenia González HerediaIV. Algunas consideraciones sobre el surgimiento y la evolución de la medicina natural y tradicional. MEDISAN 2014; 18(10):1467.
113. Rodríguez Domínguez I, Santana Gutiérrez O, Recio López O, Fuentes Naranjo M. Beneficios del Aloe Vera I. (sábila) en las afecciones de la piel.Rev Cubana Enfermer 2006;22(3).